

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**CARACTERIZACIÓN RADIOLÓGICA, CLÍNICA Y  
PATOLÓGICA DEL HEPATOBLASTOMA EN UN HOSPITAL  
PEDIÁTRICO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA**

**LILIANA HENAO GÓMEZ**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Imágenes Diagnósticas  
Bogotá, Colombia  
2019

**CARACTERIZACIÓN RADIOLÓGICA, CLÍNICA Y PATOLÓGICA DEL HEPATOBLASTOMA EN UN  
HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA**

**Por**

**LILIANA HENAO GÓMEZ**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Radiología Pediátrica**

**Tutor:** Dr. Rubén Danilo Montoya Cárdenas

Profesor titular

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

Médico Radiólogo

Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia

**Asesor metodológico:** Dr. Luis Carlos Salazar Díaz

Médico Cirujano

Universidad Nacional de Colombia

Magister en Epidemiología Clínica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2019

Al Dr. Rafael Hurtado Tejada,  
por ayudarme a creer

## **AGRADECIMIENTOS**

A los niños pacientes de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia por quienes trabajamos.

Al Dr. Luis Carlos Salazar Díaz, Médico y Cirujano, Magister en Epidemiología Clínica, Universidad Nacional de Colombia,

Al Dr. Alejandro Vera Hernández, Interno Rotatorio de la Universidad Nacional de Colombia.

Al Dr. Wilmer Orlando Aponte B., Médico Radiólogo, Especialista en Radiología Pediátrica.

Al Dr. Fabio Restrepo, Radioterapeuta y Oncólogo, Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

Al Dr. Rubén Danilo Montoya Especialista en Radiología Pediátrica y Profesor Titular del Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad Nacional de Colombia.

A la Dra. Luz Ángela Moreno Gómez, Especialista en Radiología Pediátrica y Profesor Titular del Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Universidad Nacional de Colombia.

A los servicios de Oncohematología, Patología y Cirugía General de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.



## RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características clínicas, radiológicas e histopatológicas de los pacientes con hepatoblastoma en un hospital pediátrico durante el periodo 2008-2019.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de tipo descriptivo y corte transversal, con base en pacientes pediátricos con diagnóstico histológico de hepatoblastoma. Se recolectaron datos demográficos, clínicos, resultados de laboratorio e imagenológicos, los cuales se ordenaron usando el modelo internacional de clasificación del riesgo PRETEXT y se determinó la sobrevida al año de seguimiento.

**Resultados:** Se realizó una revisión descriptiva en 27 pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatoblastoma, 20 niños y 7 niñas, con un promedio de edad al diagnóstico de 28,6 meses. A 26 pacientes se les realizó ultrasonido (US) y se obtuvieron los datos de la historia clínica. A estos hallazgos se les aplicó la clasificación PRETEXT encontrando 15 pacientes con PRETEXT II, 10 pacientes con PRETEXT III y 1 paciente con PRETEXT IV. Se practicaron 19 tomografías computarizadas (TC) y 8 resonancias magnéticas (RM) y se estadificaron nuevamente obteniendo 1 paciente con PRETEXT I, 11 pacientes con PRETEXT II, 9 pacientes con PRETEXT III y 5 pacientes con PRETEXT IV. No se demostraron diferencias significativas en los grupos PRETEXT II y III entre las técnicas de US, TC y RM. No obstante, la RM demostró mayor especificidad en los pacientes PRETEXT IV. Respecto de los factores de anotación, los más relevantes fueron el compromiso de la venas suprahepáticas o de la VCI (**V**) y el de la vena porta o (**P**), que ocurrieron especialmente en los pacientes con PRETEXT IV y en 4 pacientes PRETEXT III. El compromiso del lóbulo caudado (**C**) fue del 15% en cuatro pacientes y las metástasis (**M**) en 10 pacientes que correspondieron al 34%. La sobrevida estimada al año fue de 59.9%.

**Palabras clave (DeCS):** hepatoblastoma, PRETEXT, ultrasonido (US), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), factores de anotación.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To describe the clinical, radiological and histopathological characteristics of patients with hepatoblastoma in a pediatric hospital between 2008-2019.

**Methods:** A retrospective cross-sectional descriptive study, based on pediatric patients with a histological diagnosis of hepatoblastoma. Demographic and clinical data were collected, as well as laboratory and image results, which were ordered using the international PRETEXT risk classification model; survival was established after a one-year follow-up.

**Results:** A descriptive review was conducted for 27 patients with histopathological diagnoses of hepatoblastoma –20 boys and 7 girls– with an average age of 28.6 months at the time of diagnosis. Twenty-six of these patients underwent ultrasounds and their medical history was obtained. The PRETEXT classification was applied to this information, which resulted in 15 patients with PRETEXT II, 10 patients with PRETEXT III and 1 patient with PRETEXT IV. Nineteen CTs and 8 MRIs were taken and staged according to PRETEXT in 1 patient with PRETEXT I, 11 patients with PRETEXT II, 9 patients with PRETEXT III and 5 patients with PRETEXT IV. No significant differences were found in PRETEXT II and PRETEXT II between USs, and the CTs and MRIs. However, the MRI showed a higher specificity in PRETEXT IV patients. Annotation factors were also used to demonstrate the involvement of V (suprahepatic or IVC), P (portal vein), E (extrahepatic extension), F (multifocal tumor), R (ruptured tumor), C (caudate compromise), N (lymph node compromise), M (distant metastasis). Regarding the annotation factors, the most relevant were the commitment of the suprahepatic veins or of the IVC (V) and that of the portal vein or (P), which occurred especially in patients with PRETEXT IV and in 4 PRETEXT III patients. The compromise of the caudate lobe (C) was 15% in four patients and metastases (M) in 10 patients corresponding to 34%. The estimated survival per year was 59.9%.

**Keywords (DeCS):** Hepatoblastoma, PRETEXT, ultrasound (US), Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), annotation factors.

## TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos  
Resumen  
Abstract

<b>1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>2. VALORACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>8</b>
2.1 Justificación .....	8
2.2 Pregunta de investigación .....	9
2.3 Objetivos .....	9
<b>3. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>9</b>
3.1. Descripción clínica del hepatoblastoma .....	9
3.2. Signos y síntomas .....	11
3.3. La alfa-fetoproteína como marcador tumoral del hepatoblastoma .....	11
3.4. Características patológicas del hepatoblastoma .....	12
3.5. Características imagenológicas del hepatoblastoma .....	14
3.6. Diagnóstico diferencial .....	17
3.7. Tratamiento .....	17
3.8. Estadaje del hepatoblastoma .....	17
3.8.1. La escala de valoración PRETEXT .....	18
3.8.2. Asignación de grupos PRETEXT .....	21
3.8.3. Los factores de anotación PRETEXT .....	22
<b>4. DISEÑO OPERACIONAL, METODOLOGÍA y CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>26</b>
4.1 Tipo de estudio .....	26
4.2. Población .....	26
4.2.1. Criterios de inclusión .....	26
4.2.4 Criterios de exclusión .....	27
4.3. Limitaciones .....	27
4.4. Protocolos de imagen .....	27
4.5. Recolección, procesamiento y análisis de la información .....	27
4.5.1. Instrumento .....	27
4.5.2. Identificación y definición de variables .....	27
4.5.3. Procesamiento .....	27
4.6. Aspectos éticos .....	28
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>7. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>8. REFERENCIAS .....</b>	<b>38</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>42</b>
<b>Anexo 1.</b> Identificación y definición de variables con base en el instrumento de recolección de datos desarrollado .....	42
<b>Anexo 2.</b> Galería de casos de hepatoblastoma mediante imágenes diagnósticas .....	45

## **1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

El hepatoblastoma es el tumor hepático primario maligno más frecuente en la población pediátrica. El pronóstico depende de las características clínicas, histológicas e imagenológicas. Pese a que su incidencia ha aumentado en los últimos años, se ha detectado un incremento en la sobrevida de la enfermedad que se ha atribuido, tanto a la disponibilidad de diferentes herramientas diagnósticas, como a la aplicación de técnicas de resección quirúrgica, la incursión de nuevos regímenes quimioterapéuticos y el uso del trasplante hepático en tumores diagnosticados como irresecables.[1]

Por su parte, el uso de instrumentos de clasificación empleados en el hepatoblastoma como PRETEXT, POSTTEXT y el modelo internacional de la clasificación del riesgo, permiten una aplicación adecuada de los algoritmos terapéuticos.[2,3]

Hasta el momento no se habían descrito las características clínicas, histopatológicas y radiológicas de la población pediátrica con hepatoblastoma en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) de Bogotá (Colombia), no se habían aplicado de forma sistemática modelos de estadificación como el PRETEXT, ni se habían incluido estos datos en el grupo de Colaboración Internacional para Niños con Tumores Hepáticos, conocido en inglés como CHIC (Children's Hepatic Tumors International Collaboration).

## **2. VALORACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.1. Justificación**

Las neoplasias hepáticas primarias son raras durante la infancia y representan el 1% de todas neoplasias pediátricas. Del total, el hepatoblastoma (HB) es el tumor más frecuente en lactantes y pre-escolares [3]. La tasa de incidencia anual es de 0,05 a 0,15 por 100.000 en menores de 15 años y en su gran mayoría se presentan en niños menores de 4 años.[2]

En Colombia, Uribe y colaboradores [4] describieron la frecuencia de cáncer en menores de 15 años de la ciudad de Bucaramanga durante el período comprendido entre los años 2003 y 2007; hallaron que el hepatoblastoma correspondió al 0,5% del total de casos reportados en esta población.

En Cali, Caicedo y colaboradores [5] reportaron una serie de 16 pacientes con hepatoblastoma, con un promedio de edad de 19 meses y en un período de cuatro años, quienes fueron remitidos para trasplante hepático por este diagnóstico.

La Fundación HOMI es un centro de referencia oncológica en Colombia por sus 120 años de experiencia en el servicio médico de la población pediátrica. En dicha institución no se contaba con un estudio de caracterización que permitiera formular una descripción adecuada del hepatoblastoma con relación a los hallazgos obtenidos mediante imágenes, anatomía patológica y clínica.

La creación del grupo de Colaboración Internacional para Niños con Tumores Hepáticos (CHIC) promovió la construcción de una base de datos, compartida a nivel mundial, que combina

información de todos los infantes con hepatoblastoma sometidos a terapia; así mismo, desarrolló un enfoque global que permite la estratificación del riesgo de hepatoblastoma pediátrico, el cual pretende utilizarse en el desarrollo de futuros ensayos clínicos a nivel global.[6]

Como parte del proceso de mejoramiento continuo de la Fundación HOMI, y buscando la mejor atención de estos pacientes, se pretende implementar instrumentos de clasificación vigentes (como las herramientas PRETEXT, POSTTEXT y el modelo internacional de la clasificación del riesgo).

Este proyecto permitió conocer las características de los casos estudiados, la relación de la clasificación con el resultado final, con lo que, a mediano plazo, influirá positivamente en la integración de la institución con iniciativas internacionales como la CHIC.[6]

## **2.2. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características radiológicas, clínicas y patológicas de los niños diagnosticados con hepatoblastoma en un hospital pediátrico de referencia oncológica?

## **2.3. Objetivos**

### **2.3.1. Objetivo general**

Describir las características radiológicas, clínicas y patológicas de los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma en un hospital pediátrico de referencia oncológica.

### **2.3.2. Objetivos específicos**

- a. Caracterizar la población de estudio según variables sociodemográficas.
- b. Categorizar los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma según la clasificación PRETEX.
- c. Determinar la supervivencia al año de los pacientes con hepatoblastoma.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **3.1. Descripción clínica del hepatoblastoma**

Los tumores hepáticos en los niños son raros. Estas neoplasias malignas hepáticas primarias en la infancia constituyen dos tercios de todos los tumores hepáticos y están representados por el hepatoblastoma (HB), el carcinoma hepatocelular (HCC) y los sarcomas; en su conjunto, constituyen entre 1 y 2% de todas las neoplasias malignas en niños. Específicamente, el HB es un tumor infrecuente de etiología desconocida, formado por células que semejan un hígado embrionario, razón por la cual algunos investigadores proponen que su origen podría ser *in utero*. [3,6–9]

Es probable que la primera publicación que menciona al hepatoblastoma haya sido realizada por el Dr. Misik [10] en Praga hace más de cien años. En efecto, en 1898, luego de realizar una autopsia a un neonato con problemas respiratorios e ictericia, encontró una masa lobulada que ocupaba la mayor parte del hígado y presentaba infiltración de las venas suprahepáticas; en los hallazgos

patológicos se evidenciaron células de las tres capas germinales, las cuales correspondían a hepatocitos de apariencia embrionaria, estroma sarcomatoso de células fusiformes, espacios similares a los tejidos glandular, osteoide con osteoblastos y epitelio escamoso, hallazgos con base en los cuales sugirió que se trataba de un teratoma hepático.

Más de 60 años después, Willis (citado por Schnater [7]) introdujo el término 'hepatoblastoma' para denominar a todos los tumores embrionarios que contienen parénquima epitelial hepático y los clasificó como hepatoblastoma (HB) embrionario, tumor mixto y tumor mixto rabdomioblástico; no obstante, en aquella época aún no se diferenciaba el hepatoblastoma (HB) en sí mismo. En 1986 se establecieron criterios de discriminación entre el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma, en los que se diferenciaron las características específicas de cada tumor derivadas principalmente de las diferencias de edad, tipo histológico y características epidemiológicas.[8,11]

El 68% de los hepatoblastomas se presentan antes de los dos años de edad y 90% de los casos se manifiestan antes de los cinco años. La mayoría de los HB son esporádicos y ocurren en pacientes sin patología hepática conocida; sin embargo, existe un 4% de HB que son congénitos [2,3]. El HB se asocia con algunos síndromes como el de Beckwith-Wiedemann, el de Gardner, la enfermedad de depósito de glicógeno tipo 1A y la trisomía 18. Aproximadamente 5% de los casos ocurren asociados con otras anomalías congénitas genitourinarias y gastrointestinales [2,3].

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es una enfermedad genética o epigenética de sobrecrecimiento y predisposición a la formación de tumores cuyas características se combinan y pueden tener una expresión fenotípica variable. Los defectos genéticos múltiples pueden alterar la expresión de los genes en dos dominios del cromosoma 11p15.5 que codifica el factor II de crecimiento de la insulina (IGF2) y el gen CDKN1C. El desbalance entre estos factores de crecimiento conduce a las manifestaciones clínicas. La prevalencia de este síndrome es de 1 en 10.000 a 13.000 nacidos vivos y usualmente es esporádico.[12,13]. Clínicamente se caracteriza por macroglosia, macrosomia, defectos de la pared abdominal como onfaloceles, hemihipertrofia, hipoglicemia neonatal severa, *nevus flammeus* y predisposición al desarrollo de tumores embrionarios en la infancia. Las características de este síndrome suelen tener una expresión fenotípica variable: pueden no aparecer en los lactantes e ir manifestándose paulatinamente durante la primera infancia. La mayoría de las lesiones congénitas que aparecen en el periodo perinatal incluyen el hemangioendotelioma, los hamartomas mesenquimales, el HB y variadas metástasis, particularmente las secundarias a neuroblastoma y leucemia.[5,14,15,16]

Otra entidad que se relaciona con el HB es la poliposis familiar adenomatosa o síndrome de Gardner. Esta es una enfermedad autosómica dominante que se asocia con mutaciones del gen supresor APC en el cromosoma 5q21. Estas mutaciones llevan a la formación de pólipos colorrectales, precursores de carcinoma colorrectal. El gen APC actúa como supresor tumoral a través de la vía de señalización de WNT con la proteína APC que regula de forma negativa la beta-catenina [16,17]. Esto permite que se acumule la vía de la beta-catenina y la regulación en forma positiva de los genes implicados en el ciclo celular [15]. Aunque el gen APC se encuentra principalmente en los pacientes con asociación de HB y poliposis familiar adenomatosa, se ha sugerido que se investigue también en los pacientes con HB esporádico para evaluar mutaciones y refinar aún más la biología del HB, el riesgo genético y otros factores asociados.[18,19]

La literatura reporta una incidencia de la poliposis que se estima entre 1:6.850 y 1:29.000 personas. El diagnóstico es consecuencia de una investigación genética en pacientes en quienes se han encontrado adenomas colorrectales [17,20,21]. Los pacientes con esta poliposis tienen entre 750 a 7.500 veces más riesgo de desarrollar HB que la población general, así como mayor riesgo de desarrollar meduloblastoma, osteoma, tumores desmoides, carcinoma de tiroides, carcinoma pancreático y adenomas gástricos y duodenales [17,22].

El HB es una neoplasia maligna que ocurre en niños muy pequeños y su histología, si bien es moderadamente diferenciada, sugiere que se origina durante el desarrollo; así, actualmente se presta atención a las características gestacionales y de nacimiento. Existe una asociación llamativa y consistente entre el peso al nacimiento y el HB, la cual es inversamente proporcional.[15,16,22,23]

La exposición iatrogénica de estos niños en la unidad de cuidado intensivo neonatal (oxígeno-terapia, ventilación asistida y tratamientos que incluyen un diurético como la furosemida), han sido factores también implicados en el desarrollo de HB [16,25]. Además de la asociación con el bajo peso al nacer se han implicado otros factores como los hijos de madres que fuman durante el embarazo, la edad y la escolaridad materna.[9,25]

### **3.2. Signos y síntomas**

El HB es un tumor que se presenta usualmente en niños menores de cinco años y con mayor frecuencia en menores de tres años; la incidencia es mayor en niños que en niñas. La sintomatología es variable: puede detectarse por palpación abdominal en niños asintomáticos o también puede manifestarse con distensión abdominal y dolor. Se asocia también con síntomas inespecíficos como anorexia y pérdida de peso. Cuando ocurre una ruptura tumoral, el paciente presenta vómito, irritación peritoneal y anemia severa. La ictericia es un síntoma infrecuente y ocurre en menos del 5% de los casos. El HB puede invadir o comprimir los vasos hepáticos y la vena cava inferior. Algunas veces se presentan pubertad precoz o virilización debido al aumento de gonadotropinas (hGC) secretadas por el tumor. Las metástasis son frecuentes a pulmón entre el 10 y el 20% de los casos; también puede invadir los ganglios linfáticos, la órbita y los ovarios. [3,24]

### **3.3. La alfa-fetoproteína como marcador tumoral del hepatoblastoma**

El marcador hormonal más importante en la evaluación de masas hepáticas es la alfa-fetoproteína (AFP). Al menos 90% de los niños afectados por HB, muestran elevación de esta proteína, la cual también se ve aumentada en el 50% de los niños con hepatocarcinoma (HCC). La AFP fue descubierta en 1956 por Bergstrand y Czar[26] en un estudio de electroforesis del suero fetal y en tejidos embrionarios; los investigadores, detectaron una alfa-globulina específica que luego fue denominada alfa-fetoproteína. Posteriormente, en 1963, en un laboratorio de inmunohistoquímica en Moscú los investigadores Abelev, Perova y sus colaboradores[27], después de inocular células tumorales en hígado a unos ratones, descubrieron cómo las células del tumor producían esta globulina. En 1967, en estudios más avanzados de estos investigadores, detectaron que esta globulina fetal no se encontraba sólo en los tumores hepáticos sino también en tumores de células germinales no seminomatosos.

En épocas más recientes se ha demostrado que la alfa-fetoproteína se encuentra en concentraciones normales en el suero de niños y adultos sanos; así mismo, se detectan valores

más altos en grupos de niños asiáticos y negros que en otras poblaciones, desconociéndose aún la razón por la cual esto ocurre.[28,29]

En las series originales de Abelev y colaboradores [27,28], el hepatoblastoma no fue considerado como un tumor productor de AFP; por lo contrario, en 1964 Masopust y colaboradores reconocieron al HB como un tumor productor de AFP.[29,30]

La AFP es una glicoproteína que se origina en el endodermo visceral del saco vitelino que es un sitio de síntesis de proteínas en la etapa embrionaria. La producción de AFP en esta etapa tiene mayor importancia que la de otras proteínas que también se sintetizan en el saco vitelino, como la albumina y la ferritina, que luego pasan a convertirse en las proteínas predominantes durante la vida producidas por el hígado. Cuando la hematopoyesis embrionaria cambia a hematopoyesis fetal, la síntesis de proteínas se trasfiere al hígado.[31,32]

La AFP humana es una glicoproteína con una movilidad electroforética entre la albumina y la alfa-globulina; se ha determinado el gen que la codifica, el cual se encuentra localizado en la región 4q11-q22 del cromosoma 4. La AFP consiste en una cadena de polipéptidos con 590 residuos de aminoácidos y un peso molecular de 69 a 70 Kda con 4% de carbohidratos. La vida media de es de 5 a 7 días. [33,34]

La AFP es miembro de una familia multigénica de proteínas semejantes a la albúmina, incluido su peso molecular. Esta familia está constituida por la albúmina, la proteína de unión a la vitamina D, la proteína  $\alpha$ -albúmina y la AFP; una de sus características son los residuos de cisteína unidos por puentes disulfuro que da como resultado tres dominios.[33,34,35]

La concentración de esta proteína en el suero del feto es muy alta. Alcanza valores de 1 a 10 ng/ml y durante el segundo trimestre del embarazo se eleva hasta 30 ng/ml; además, la AFP posee afinidad por el oxígeno y tiene un papel importante en su transporte, reemplazando la función de la hemoglobina fetal. La AFP es secretada a la circulación fetal y depositada finalmente en el líquido amniótico en concentraciones entre 7 y 20 ng/ml, durante las semanas 14 y 16 del embarazo.

La AFP se encuentra normalmente aumentada al nacimiento con valores entre 25.000 y 50.000 ng/ml; alcanza su valor normal de adulto de 25 ng/ml después de los 6 meses de edad, cuando se inicia una mayor síntesis de albúmina sérica.[34,35]

La AFP es un importante marcador tumoral en las masas hepáticas. Su valor se encuentra aumentado en casi el 90% de los pacientes con HB y en un 50% de los niños con HCC. Los altos niveles persistentes de AFP se relacionan con mala respuesta al tratamiento y recaída. La enfermedad metastásica y los HB de gran tamaño se asocian con cifras aumentadas de AFP de hasta 1.000.000 ng/ml [4,8,9]. Valores aumentados de AFP se han encontrado también en niños con tumores hepáticos benignos como hemangiomas y hamartomas mesenquimales.[35]

### **3.4. Características patológicas del hepatoblastoma**

Los hepatoblastomas se originan de las células madre hepáticas, las cuales dan origen a los componentes epiteliales del hígado. En el estudio patológico, el HB aparece como una lesión única



y de gran tamaño en el momento del diagnóstico, de contornos bien definidos en el 80% de los casos y en el 20% restante se manifiesta como múltiples nódulos confluentes. Puede contener en su interior áreas de hemorragia o necrosis.

Histológicamente el HB se clasifica en dos grandes grupos: el primero corresponde al tipo epitelial y el segundo al tipo mixto epitelial mesenquimatoso; a su vez estos tipos se subdividen en siete patrones histológicos.[3,21,35,36]

El tipo epitelial se subdivide en fetal, embrionario, patrón de célula pequeña indiferenciada, macrotrabecular y variante colangioblástica. A su vez, el tipo mixto se subdivide en patrón estromal (derivados estromales) y variante teratoide (**Tabla 1**)[37]. Por su parte, el subtipo fetal se clasifica también en cinco categorías: bien diferenciado, mitóticamente activo, pleomórfico, pobremente diferenciado y anaplásico. Los tumores diferenciados constituyen un tercio de los casos y tienen un patrón fetal epitelial con trabéculas delgadas; el tumor está formado por células semejantes a los hepatocitos fetales ordenadas en forma de red y esta agrupación de células contiene glicógeno y lípidos que producen una imagen particular al microscopio de luz-oscuridad en la magnificación baja. En los tumores menos diferenciados se visualiza un patrón fetal y un componente embrionario asociado con células pequeñas, redondas y azules que simula otras neoplasias.[37].

**Tabla 1.** Clasificación patológica de los hepatoblastomas.

TIPO EPITELIAL
1. Fetal:
▪ bien diferenciado
▪ mitóticamente activo
▪ pleomórfico
▪ pobremente diferenciado
▪ anaplásico
2. Embrionario
3. Macrotrabecular
4. Indiferenciado de célula pequeña
5. Colangioblástico
TIPO MIXTO
6. Derivados estromales
7. Variedad teratoide

Fuente: autora.

El subtipo embrionario es el más frecuente y consiste en células basófilas con citoplasma escaso y aumento de la tasa mitótica que se organiza en nidos, trabéculas, acinos, pseudorosetas o asume apariencia de hojas. El subtipo macrotrabecular está dispuesto en trabéculas que tienen más de diez células de grosor. El subtipo indiferenciado de célula pequeña consiste en células redondas uniformes dispuestas en láminas con mayor actividad mitótica; algunos casos de SCU (*Small Cell Undifferentiated*, indiferenciado de célula pequeña) tienen pérdida del gen supresor tumoral IN11 el cual se inactiva en los tumores malignos, lo que sugiere una posible asociación con tumores rabdoides primarios del hígado. La variante colangioblástica tiene conductos biliares, típicamente ubicados en la periferia de las láminas epiteliales. El subtipo mixto contiene una combinación de elementos fetales o embrionarios y un componente mesenquimatoso que es osteoide. Los

derivados del estroma están constituidos por células fusiformes, osteoides, musculares y cartilaginosas.[35,37,38]

### **3.5. Características imagenológicas del hepatoblastoma**

Las características de las imágenes del HB reflejan su aspecto histopatológico general y su composición histológica [3]. El HB epitelial típicamente demuestra una apariencia homogénea, mientras que la variedad mixta y el tipo mesenquimal aparece más heterogéneo debido a los componentes osteoide, cartilaginoso y fibroso que se hallan presentes. Al igual que el carcinoma hepatocelular, el HB puede invadir la vena porta y las venas suprahepáticas hallazgo que debe ser buscado en los estudios multiplanares.[3,21]

#### **3.5.1. Radiografía simple**

En la radiografía simple se observa hepatomegalia o efecto de masa con calcificaciones que puede corresponder a material osteoide en neoplasias mixtas.[24]

#### **3.5.2. Ultrasonido**

El ultrasonido (US) es el estudio de elección en niños con sospecha de masa abdominal ya que confirma el origen hepático de la lesión, caracteriza el compromiso vascular y el desplazamiento de la masa con los movimientos respiratorios. En ultrasonido el HB se observa como una masa única de gran tamaño o una masa dominante con lesiones satélites; también puede visualizarse como múltiples lesiones nodulares en el parénquima hepático. La mayoría son hiperecogénicos en relación con el parénquima hepático adyacente. Los HB de origen epitelial aparecen homogéneos. Mientras que los tumores heterogéneos frecuentemente contienen zonas ecogénicas con sombra acústica posterior que corresponden a calcificaciones y focos anecoicos que representan hemorragia o necrosis. Se pueden ver áreas hipoeoicas por la presencia de septos.[3,21,24,39,40]

La presencia de flujo de alta velocidad dentro del tumor y la invasión de la vena porta favorecen el diagnóstico de una neoplasia maligna. En contraste, en los hemangioendoteliomas hepáticos hay incremento del flujo a los vasos celiacos y disminución del calibre de la aorta abdominal por derivación vascular hacia la masa hepática.[40]

La evaluación por US de lesiones peritoneales puede resultar difícil por lo que podría ser necesario el uso de otras modalidades diagnósticas; sin embargo, este método continúa siendo el recurso imagenológico más usado para la aproximación diagnóstica a un niño con sospecha de masa abdominal, ya que es fácilmente disponible, no requiere sedación, ni el uso de radiación ionizante.

#### **3.5.3. Tomografía computarizada**

Aunque para muchos radiólogos pediatras es preferible la Resonancia Magnética (RM) en la valoración de tumores hepáticos, la tomografía desempeña un papel importante en la evaluación de los tumores pediátricos del hígado, ya que es especialmente útil para la visualización de metástasis pulmonares. [21,39,40]

Las ventajas de la Tomografía Computarizada (TC) son su rápida velocidad de escaneo, su resolución especial, los algoritmos de reconstrucción multiplanar, su alta disponibilidad y la posibilidad de minimizar la duración de la anestesia/sedación; contribuye a evitar múltiples administraciones de medios de contraste y posee la resolución adecuada en la evaluación del tórax y de los parénquimas pulmonares a fin de descartar metástasis.

El estudio de TC de abdomen se realiza con medio de contraste; no es necesario realizar cortes simples y las adquisiciones en fase venosa portal suelen ser suficientes y usualmente no se requiere adquirir imágenes en fase arterial. En niños con factores de riesgo o con sospecha de carcinoma hepatocelular se recomienda realizar una fase arterial porque los tumores pequeños solo pueden identificarse en esta fase; así mismo será preciso realizar una fase venosa portal temprana y tardía para evaluar el “lavado” del tumor y la invasión vascular.[21,41,42]

En tomografía, la apariencia del HB es muy variable y depende de la composición histológica del tumor. Permite visualizar calcificaciones que pueden tener una apariencia que va desde calcificaciones finas hasta calcificaciones irregulares y de gran tamaño que usualmente se presentan en la variedad epitelial mixta mesenquimal. En el estudio simple, el HB se presenta como una masa bien circunscrita, ligeramente hipodensa en relación con el parénquima hepático adyacente. Luego de la administración del medio de contraste tiene un realce heterogéneo, el cual es menor que en el hígado normal adyacente. El tumor puede comprometer una, dos, tres o las cuatro secciones del hígado y puede ser difícil determinar los márgenes de la masa y el compromiso vascular, por lo que en estos casos se recomienda el uso de la RM.[40,43]

#### **3.5.4. Resonancia magnética**

La Resonancia Magnética (RM) es una técnica de imagenología que permite observar varios planos del hígado con un excelente detalle de la anatomía vascular. Al igual que en la tomografía, la apariencia varía de acuerdo con la histología del tumor. Los tumores epiteliales son homogéneos y aparecen hipointensos en las imágenes potenciadas en T1 e hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2 con relación con al tejido hepático adyacente. Los tumores de los tipos epitelial-mesenquimal y mixtos presentan características más heterogéneas en cuanto la intensidad de la señal debido a sus componentes de necrosis, fibrosis, calcificación y hemorragia; esta variedad también puede presentar septos fibróticos que se comportan como hipointensos en imágenes ponderadas en T1 y T2 y que realzan luego de la administración del medio de contraste [40,44-47]. La invasión a los vasos del sistema porta y a las venas suprahepáticas y cava inferior obtiene un mejor detalle en imágenes eco-gradiente y en angiografía por resonancia (MRA) que detecta, además, las variantes anatómicas a tener en cuenta para el planeamiento quirúrgico. La RM, debido a la corta edad del paciente y al tiempo empleado en el estudio, usualmente necesita sedación.[3,40,44,45,48]

La elección de usar TC o RM para la evaluación de pacientes con HB depende de los protocolos de las instituciones y de la disponibilidad de estas técnicas. Con los avances en los procedimientos de RM se ha podido implementar secuencias más cortas, incorporar el uso de la técnica de difusión por resonancia magnética (DWI) y la administración de medios de contraste superparamagnéticos de hierro y hepatoespecíficos cuya disponibilidad aún es limitada en la población pediátrica. El DWI permite medir la tasa local de difusión de las moléculas de agua que generalmente se relaciona de manera inversa con la celularidad de las lesiones. Los datos resultantes pueden manipularse para definir un coeficiente de difusión aparente (ADC) para cada voxel de un conjunto de datos de imágenes tridimensionales. Aunque, en principio, esto permite cierta caracterización de los tejidos, los informes sobre el uso de DWI para distinguir las lesiones hepáticas benignas de aquellas malignas en adultos han presentado resultados variables. La experiencia con DWI en tumores hepáticos pediátricos aún es limitada. Sin embargo, se ha postulado que puede ser útil para seleccionar el sitio de biopsia del tumor. Cuando se administran los agentes de contraste superparamagnéticos de óxido de hierro, estos son captados por el sistema reticuloendotelial del tejido hepático normal. Este medio de contraste permite que la lesión estudiada sea más evidente al disminuir la señal normal del hígado en las secuencias potenciadas en T2; no obstante, este

hallazgo ocurre principalmente en adultos, ya que este medio de contraste no se usa frecuentemente en la edad pediátrica. Los agentes de contraste hepatoespecíficos, luego de ser administrados, se acumulan gradualmente en los hepatocitos y aumentan la señal en las secuencias T1 de las estructuras vasculares hepáticas y luego aparecen en el tejido hepático normal, por lo cual son útiles para evaluar la vasculatura hepática y la de los tumores hepáticos de pequeño tamaño.[40,43]

Los tumores hepáticos pediátricos malignos (predominantemente HB, pero también CHC) se estadifican antes del comienzo de la terapia de acuerdo con el sistema PRETEXT. El acrónimo se compone de las siglas "PRET", que significa "pretratamiento", y "EXT" por "grado, estado o extensión del tumor"; fue diseñado por el Grupo Internacional de Estrategia de Tumores de Hígado Infantil (SIOPEL)[48]. Se ha demostrado que la estadificación se correlaciona estrechamente con el pronóstico y la supervivencia; en efecto, en niños con HB y HCC tiene una buena reproducibilidad interobservador.

La última versión de este sistema de estadificación, establecida en 2005 [49], requiere que el radiólogo reporte el número de secciones anatómicas que están involucradas y las que están libres de tumor en el informe que realice sobre las imágenes en TC y/o RM. Para efectos de esta clasificación el hígado se divide en cuatro secciones anatómicas utilizando el sistema segmentación del hígado de Couinaud [50]. El puntaje PRETEXT representa el número de secciones contiguas que deben resecarse para extirpar completamente el tumor. En el informe de las imágenes para la estadificación PRETEXT, se debe incluir también el compromiso de la porta y sus ramas, así como de las venas hepáticas y la vena cava inferior, el compromiso ganglionar, la ruptura tumoral y la presencia de metástasis a distancia. En los niños a quienes se les realiza una quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía, se recomienda que, después de los ciclos de la misma, se implementen nuevamente imágenes para re-clasificar el tumor; esta segunda evaluación es conocida como estadificación POSTEXT.

### **3.5.5. Otros estudios de imagen**

No se ha definido el rol de la tomografía por emisión de positrones (PET/TC), la resonancia magnética cerebral, ni la gammagrafía ósea en la evaluación inicial de tumores hepáticos pediátricos.[51]

Esta consideración sobre el uso de otras técnicas imagenológicas se hace debido a que el HB usualmente produce metástasis en pulmón. Se puede considerar el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en aquellos pacientes con aumento del nivel de la AFP cuando no se ha identificado el origen del tumor. La PET es potencialmente útil para el diagnóstico, estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento y detección de recurrencia del HB. La PET utiliza radiofármacos emisores de positrones, comúnmente un análogo de la glucosa —la fluorodeoxiglucosa (FDG)—, para proporcionar imágenes que reflejan la actividad metabólica, tanto del tejido normal como del anormal. La alta tasa de glucólisis en las células tumorales da como resultado un mayor transporte de FDG hacia ellas. En comparación con las células normales, las células malignas también exhiben una tasa disminuida de desfosforilación que conduce a la acumulación intracelular de FDG, identificable como una mayor actividad en las imágenes PET. Los hepatocitos normales tienen una glucólisis relativamente baja y altos niveles de glucosa-6-fosfatasa, lo que permite una mayor capacidad de desfosforilación en comparación con otros tejidos normales. La presencia de abundante glucógeno en las células del HB sugiere una acumulación activa de glucosa, además de su transformación y acumulación en gránulos.[51]

El valor de las imágenes de FDG-PET en adultos con tumores hepáticos benignos y CHC ha sido bien estudiado pero estos resultados no son extrapolables a los niños. Puede ser útil en la reclasificación del HB antes del abordaje quirúrgico para evaluar recurrencia, pero debe considerarse la dosis de radiación aumentada en el uso de este medio diagnóstico. [51]

### **3.6. Diagnóstico diferencial**

En el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta los tumores que aparecen en el mismo rango de edad. Por ejemplo, el hemangioendotelioma infantil es un tumor que aparece en los primeros dos meses de vida; si bien también presenta calcificaciones, en este tumor son finas y granulares, mientras que en el HB son irregulares. El hemangioendotelioma realza intensamente luego de la administración de contraste en los estudios de tomografía en relación con el parénquima adyacente, hallazgo que no ocurre en el HB [46,48]. El hemangioendotelioma infantil presenta un realce nodular periférico con un realce centrípeto en las fases tardías a diferencia del HB que tiene un realce en anillo en la fase arterial; la última característica que los diferencia es el valor elevado de la AFP del HB en la mayoría de los pacientes y no así en el hemangioendotelioma infantil [3,46].

Por su parte, el hamartoma mesenquimal es un tumor benigno, predominantemente quístico, que se manifiesta en el mismo grupo de edad que el HB y además tiene valores normales de AFP [44]. Finalmente, el carcinoma hepato-celular (CHC) es un tumor maligno que ocurre en hígado con patología previa, presenta valores aumentados de AFP y algunas características similares al HB, pero ocurre generalmente en niños mayores de cinco años de edad, hallazgo infrecuente en los pacientes con HB.[3,44,45]

### **3.7. Tratamiento**

La resección quirúrgica es el principal método de tratamiento para el HB y el pronóstico depende de la resecabilidad del mismo. Aproximadamente, entre 40 y 60% de los HB son irresecables al momento del diagnóstico; sin embargo, con el uso de la quimioterapia estos tumores se convierten en resecables en el 85% de los casos [3,15,21]. En la actualidad los tumores irresecables pueden ser tratados mediante trasplante. Las metástasis pulmonares no representan una contraindicación absoluta para realizar el trasplante hepático ya que la quimioterapia es altamente eficaz en estas lesiones. El HB diseminado se ha tratado exitosamente con quimioterapia y resección de las metástasis pulmonares [15,21]. La ablación con radiofrecuencia puede ser una modalidad promisoría en el tratamiento de recurrencias locales. La supervivencia de los niños con HB es de 65 a 70%, pero el pronóstico depende del estadio de la neoplasia a la presentación, de los niveles de AFP y de la disminución de los mismos durante el curso de la enfermedad. Se considera que si los niveles de AFP no disminuyen al menos dos logaritmos durante la terapia inicial, ello tiene un peor pronóstico que aquellos tumores que si lo hacen.

### **3.8. Estadía del hepatoblastoma**

Hasta 1990 todos los sistemas para estadificar tumores hepáticos primarios en la edad pediátrica, incluido el HB, se basaban en los hallazgos encontrados antes y después de la cirugía. Los tumores hepáticos eran clasificados así:

- Estadio I: tumor resecado completamente sin enfermedad residual microscópica.
- Estadio II: tumor residual microscópico.
- Estadio III: tumor residual macroscópico.
- Estadio IV: metástasis a distancia.[52]

Posteriormente se desarrolló un sistema de estadificación basado exclusivamente en imágenes obtenidas antes de la cirugía, el cual fue publicado en el primer estudio del Grupo de Estudio de Tumores Hepáticos de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL-1) en 1992.[53]

Esta propuesta ofreció la posibilidad de incluir pacientes que no se sometieron a cirugía, en el momento en que se hizo el diagnóstico de HB y la información obtenida se usaba para evaluar la terapia preoperatoria. Sin embargo, los sistemas de estadificación preoperatoria y posoperatoria utilizan los mismos parámetros para la estadificación, que incluyen tamaño tumoral, invasión vascular, extensión y la ausencia o presencia de metástasis.

### **3.8.1. La escala de valoración PRETEXT**

Diversos estudios multicéntricos colaborativos han optimizado las estrategias de diagnóstico y tratamiento del HB. La extensión y pre tratamiento del tumor (PRETEXT, *PRETreatment EXTent of tumor*) es un sistema de estadificación que desarrolló un sistema internacional de clasificación histológica que se ha adoptado por consenso. Los ensayos clínicos que utilizan PRETEXT consideran terapias multimodales que incluyen resección quirúrgica completa asociada a quimioterapia y, en algunos casos, al uso de transplante que llevan a mejorar los resultados de los niños con HB.

En las últimas décadas se creó un grupo conocido como Colaboración Internacional para Niños con Tumores Hepáticos (CHIC), que incluye importantes grupos de estudio multicéntricos como el Grupo de Oncología Pediátrica (cuyas siglas en inglés son COG) en los Estados Unidos, el Grupo Estratégico Internacional de Tumores Hepáticos en la Niñez o SIOPEL en Europa y el Grupo Japonés para Estudio de Tumores Hepáticos en Niños (cuyas siglas corresponden a JPLT); el CHIC compila las actualizaciones de contexto definidas por los grupos PRETEXT y genera definiciones se utilizarán en el próximo Ensayo Internacional de Tumores Hepáticos Pediátricos (PHITT).

Dicho grupo creó una base de datos, compartida a nivel mundial, que combina datos de todos los niños sometidos a tratamiento de HB y desarrolló un enfoque global para la estratificación del riesgo de HB pediátrico que puede ser usado en futuros ensayos clínicos internacionales, lo que permite la comparación en diferentes poblaciones empleando un sistema de estadificación que es reproducible. El objetivo de esta revisión, que involucra diferentes poblaciones a nivel mundial, es informar los desarrollos recientes sobre el diagnóstico y el tratamiento del HB.[1,47]

El sistema PRETEXT fue primero descrito por miembros de la Sociedad Internacional Oncológica Pediátrica y el Grupo de Estudio de los Tumores Hepáticos Epiteliales (SIOPEL) en 1992 como un método para estandarizar a los niños afectados de HB y HCC antes de la administración de quimioterapia neoadyuvante. El PRETEXT se basa en el uso de imágenes pretratamiento empleando US, TC y/o MR para describir el sitio y tamaño del tumor, así como el grado de invasión vascular y las metástasis a distancia. Con base en los hallazgos en las imágenes el sistema PRETEXT permite definir una estrategia terapéutica y retardar la cirugía [49,54].

PRETEXT se ha empleado como un sistema de estadificación de riesgo para HB y CHC en niños y tiene dos componentes: el primero es el *grupo de PRETEXT* y el segundo, los *factores de anotación*. El grupo PRETEXT describe la extensión del tumor dentro del hígado (**I**, **II**, **III** y **IV**) y los factores de anotación ayudan a describir las características asociadas del tumor usando algunas letras, así: se emplea la letra **V** si hay compromiso vascular, pero si el tumor se extiende a la vena cava inferior y/o a las venas suprahepáticas se denomina **VCI**; se anotará **P** si hay compromiso de la vena porta principal o de sus ramas derecha o izquierda. La letra **C** se refiere al compromiso del lóbulo caudado. La ocurrencia de enfermedad intraabdominal extrahepática se menciona con la letra **E** y las metástasis a distancia con la letra **M**.

La mayoría de los grupos que manejan el hepatoblastoma en la actualidad emplean el sistema PRETEXT para describir los hallazgos de imágenes diagnósticas, aún si no lo usan como el principal sistema de estadificación. Se ha demostrado que este sistema es reproducible en los diferentes grupos y permite evaluar el pronóstico y la sobrevida de los pacientes con HB. En múltiples estudios se ha demostrado que los grupos PRETEXT son un buen predictor de la sobrevida en los niños con HB y CHC.

Por otra parte, el sistema PRETEXT ha mostrado ciertas limitaciones que se han reportado en los últimos 15 años después de su creación. El primer estudio de tumores epiteliales hepáticos en niños se denominó SIOPEL 1 y fue realizado entre los años 1990 y 1994, en 91 hospitales de 30 países; a los niños incluidos en este estudio se les practicó biopsia abierta o dirigida por imágenes. Se incluyeron 193 pacientes de los cuales 153 tenían HB y se inició quimioterapia como primera elección, mientras la cirugía fue diferida, lo cual permitió establecer dos grupos de riesgo. En el primero se incluyeron los pacientes con tumores resecables y sin metástasis evidentes, que se clasificaron como 'riesgo estándar', y el segundo grupo, que correspondía al de 'alto riesgo', agrupó a los pacientes con tumores no resecables, con compromiso de las cuatro secciones del hígado y/o la presencia de metástasis, asociados adicionalmente a niveles bajos de AFP. En la revisión se pudo establecer también que el uso del cisplatino da lugar a nefrotoxicidad y ototoxicidad bajas; además, se concluyó que la dosis de doxorrubicina no debía aumentarse por el riesgo de ocasionar mayor incidencia de ototoxicidad y cardiotoxicidad. A la asociación de estos dos componentes de quimioterapia, antes de la intervención quirúrgica, se le conoce como PLADO.[53,55]

Ensayos posteriores del estudio SIOPEL-2 evaluaron 155 pacientes entre los años 1994 y 1998; de acuerdo a los parámetros del SIOPEL 1 se estableció el pronóstico entre las dos categorías mencionadas previamente. Así, el riesgo estándar corresponde al tumor confinado al hígado que compromete hasta tres secciones del hígado (PRETEXT I a III) asociado a valores de AFP mayores a 100 ng/ml; se propuso que estos tumores de riesgo estándar fueran tratados con cisplatino únicamente y no usar doxorrubicina por su alta cardiotoxicidad y moderada ototoxicidad. La segunda categoría, el hepatoblastoma de alto riesgo, corresponde a tumor que compromete los cuatro sectores del hígado (PRETEXT IV) o que tiene compromiso vascular (V+ o P +) o enfermedad extrahepática (E+ y/o M+) o niveles de AFP menores de 100 ng/ml al momento del diagnóstico; el tratamiento incluye una combinación entre cisplatino, doxorrubicina y carboxiplatino, intensificando así la quimioterapia. También se sugirió la opción de trasplante de hígado en los casos de tumores hepáticos irresecables.

El estudio SIOPEL-3 recolectó para la revisión 471 pacientes con HB y HCC entre 1998/2003-2004 y demostró que la quimioterapia administrada a estos pacientes, con cisplatino como único agente, fue tan efectiva como la terapia PLADO que se utilizó en el estudio SIOPEL 1 y presentó menos efectos adversos.[56]

El estudio SIOPEL-4 evaluó pacientes entre 2005 y 2009; las conclusiones que se obtuvieron se orientaron a intensificar la quimioterapia en niños con HB de alto riesgo empleando una dosis semanal de cisplatino y doxorubicina y cirugía en segundo plano. Se demostró una reducción del tamaño tumoral previo a la cirugía y una resección completa de las lesiones en 85% de los pacientes estudiados; en el 15% restante se realizó trasplante hepático.[54]

La clasificación PRETEXT se basa en el sistema de segmentación del hígado de Couinaud [50,57]. Las venas suprahepáticas y la vena porta dividen el hígado en 4 secciones: los segmentos 2 y 3 corresponden a la sección lateral del lóbulo izquierdo, los segmentos 4a y 4b corresponden a la sección medial del lóbulo izquierdo, los segmentos 5 y 8, a la sección anterior del lóbulo derecho y los segmentos 6 y 7, a la sección posterior del lóbulo derecho. En el sistema inicial de clasificación PRETEXT, el segmento 1 o lóbulo caudado no fue incluido. Como se dijo anteriormente, el grupo de PRETEXT (I, II, III y IV) se basa en la determinación del número de secciones contiguas del hígado libres de tumor y en la definición de a cual grupo pertenece; es decir, se hace calculando el número de secciones contiguas que tendrían que researse para extirpar completamente el tumor. El número más alto predice el grado de dificultad de la cirugía para la resección del tumor. Los tumores centrales que afectan las secciones medial izquierda y anterior derecha se consideran un PRETEXT III porque, si bien únicamente hay dos secciones comprometidas, sólo tiene una sección contigua libre de tumor, la sección lateral izquierda o la sección posterior derecha. Igual situación ocurre con los tumores multifocales que están situados en la sección lateral izquierda y la sección anterior derecha, que aunque dos secciones están libres de tumor, sólo hay una sección contigua libre de tumor, la sección posterior derecha, por esto debe clasificarse como PRETEXT III. En esta situación a la hepatectomía derecha se le debe incluir la segmentectomía izquierda.[53,54]

Las venas supra hepáticas y las venas porta dividen el hígado en cuatro secciones: lateral izquierda (correspondiente a los segmentos de Couinaud 2 y 3), medial izquierda (segmentos 4a y 4b), anterior derecha (segmentos 5 y 8) y posterior derecha (segmentos 6 y 7). Las secciones hepática izquierda, lateral y medial se delimitan por un plano que se extiende a lo largo de la cisura hepática y la porción umbilical de la vena porta izquierda. Cabe señalar que la vena hepática izquierda no se utiliza para determinar las secciones involucradas; en cambio, esta vena separa los segmentos Couinaud 2 y 3. Los lóbulos derecho e izquierdo del hígado están separados por el plano dibujado entre la vena suprahepática media y la fosa para la vesícula biliar conocida como la línea de Cantlie [57,58]. Las secciones hepáticas derechas están separadas por el curso de la vena hepática derecha.

Al aplicar la clasificación PRETEXT (**Tabla 2**) se debe tener en cuenta la ocurrencia de variantes anatómicas en las venas hepáticas. La más común de estas variantes es la presencia de cuatro o más venas hepáticas principales o la confluencia de dos venas hepáticas antes de la unión con la vena cava inferior. Cuando la vena hepática derecha está duplicada, el vaso más cercano a la inserción de la vena hepática media en la (vena cava inferior) debe considerarse como la suprahepática derecha. Cuando la suprahepática media está duplicada, el vaso más cercano a la vesícula biliar debe seleccionarse como la suprahepática media. Cuando existe una suprahepática accesoria se confunde con frecuencia con la suprahepática media. La vena hepática izquierda se puede reconocer a través de su curso a la izquierda del ligamento redondo.

Los tumores hepáticos pediculados son relativamente frecuentes y debe intentarse buscar el segmento del cual se originan en el hígado. Cuando estos tumores son de gran tamaño debe diferenciarse si el tumor desplaza los vasos o sólo los comprime. Si el tumor está localizado al lado



de una vena suprahepática se puede decir que la comprime y no la invade, pero si la diferenciación es difícil se debe clasificar, ante la sospecha de invasión, el PRETEXT más alto. Luego de la instauración de la terapia neoadyuvante se puede hacer más fácil la diferenciación de la invasión o la compresión de las estructuras vasculares en el hígado.

La aplicación de la clasificación del PRETEXT y de los factores de anotación durante o después de la quimioterapia neoadyuvante pasa a denominarse 'clasificación POSTTEXT', acrónimo que alude a la extensión de la neoplasia postratamiento; en el presente trabajo no nos ocuparemos de la evaluación POSTTEXT.

### 3.8.2. Asignación de grupos PRETEXT

**Tabla 2.** Clasificación PRETEXT.

GRUPO	DESCRIPCIÓN
<b>PRETEXT I</b>	Tumor relativamente infrecuente y siempre de tamaño pequeño cuya lesión compromete una única sección del hígado dejando 3 segmentos libres, con lo cual sólo puede comprometer: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. la sección lateral del lóbulo izquierdo o,</li> <li>2. la sección posterior del lóbulo derecho.</li> </ol>
<b>PRETEXT II</b>	Cuando el tumor compromete una de las siguientes secciones del hígado: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. las secciones anterior derecha y posterior derecha;</li> <li>2. la sección lateral izquierda y medial izquierda;</li> <li>3. solamente la sección anterior derecha;</li> <li>4. la sección medial únicamente;</li> <li>5. las secciones posterior derecha y lateral izquierda;</li> <li>6. únicamente el lóbulo caudado.</li> </ol>
<b>PRETEXT III</b>	Estos tumores involucran dos o tres secciones del hígado con sólo una sección libre de tumor. Las combinaciones posibles son: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. sección medial izquierda junto a las secciones anterior derecha y posterior derecha;</li> <li>2. secciones lateral y medial izquierdas y sección anterior derecha;</li> <li>3. sección anterior derecha y medial izquierda;</li> <li>4. sección lateral izquierda y secciones anterior y posterior derechas;</li> <li>5. sección posterior derecha y secciones medial y lateral izquierda;</li> <li>6. sección medial izquierda y secciones anterior derecha y posterior derecha (multifocal);</li> <li>7. secciones anterior derecha, posterior derecha y lateral izquierda;</li> <li>8. secciones lateral izquierda, medial izquierda y anterior derecha;</li> <li>9. secciones posterior derecha y lateral y medial izquierdas.</li> </ol>
<b>PRETEXT IV</b>	Es el tumor que ocurre en las siguientes localizaciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. tumor multifocal que compromete todas las sesiones del hígado;</li> <li>2. tumor difuso infiltrativo;</li> <li>3. un gran tumor que compromete las cuatro secciones (extremadamente raro).</li> </ol>

Las posibilidades diagnósticas en la clasificación PRETEXT se indican en la **Tabla 3** según las secciones hepáticas involucradas.

**Tabla 3.** Asignación del grupo PRETEXT de acuerdo con las secciones hepáticas comprometidas por el tumor.[54, modificada por la autora]

SECCIÓN ANTERIOR DERECHA (AD)	SECCIÓN POSTERIOR DERECHA (PD)	SECCIÓN MEDIAL IZQUIERDA (MI)	SECCIÓN LATERAL IZQUIERDA (LI)	LÓBULO CAUDADO (C)	GRUPO PRETEXT
	X		X		I
X	X				II
X					II
		X			II
		X	X		II
				X	II
	X			X	II
X				X	II
X	X			X	II
		X		X	II
		X	X	X	II
			X	X	II
	X		X		II
X	X	X			III
X		X			III
X		X	X		III
X	X	X		X	III
X		X		X	III
X		X	X	X	III
X		X			III
	X	X			III
	X	X	X		III
X	X		X		III
X			X	X	III
	X		X	X	III
	X	X		X	III
	X	X	X	X	III
X	X		X	X	III
X	X	X	X	X	IV
X	X	X	X		IV

### 3.8.3. Los factores de anotación PRETEXT

Los grupos colaborativos en el estudio de tumores hepáticos en niños han aplicado el PRETEXT en forma confiable en diferentes ensayos clínicos a nivel mundial, pero no ha ocurrido igual para los factores de anotación. En efecto, cada día es más claro que ciertos factores como el compromiso

vascular hepático —ya sea portal o de la venas suprahepáticas—, el compromiso extrahepático, el tumor multifocal y la ruptura tumoral constituyen factores de alto riesgo. A continuación se describirán los factores de anotación (**Tabla 4**):

**V: compromiso venoso.** Existía una diferencia entre los grupos colaborativos —SIOPEL el estudio europeo y SGO el estudio norteamericano—, para la clasificación del compromiso venoso de las venas suprahepáticas y la VCI (vena cava inferior). Teniendo en cuenta estas diferencias se unificarán los criterios y se propondrá en próximos años una nueva clasificación que será utilizada en el nuevo estudio colaborativo PHITT del compromiso venoso que incluirá las siguientes consideraciones.

El tumor es positivo para compromiso venoso si: 1) oblitera las tres venas suprahepáticas o la VCI intrahepática independientemente de que exista o no presencia de vías venosas colaterales como el sistema ácigos o hemiácigos o signos clínicos de edema en la parte inferior del cuerpo; 2) Si el tumor envuelve, en más de 50% o en un ángulo de 180°, las tres venas hepáticas principales o la VCI intrahepática; y 3) si hay un trombo en uno o más de una de la venas suprahepáticas o la VCI intrahepática. Si el tumor no cumple ninguno de estos criterios se dirá que es **V(—)**.

Es importante tener en cuenta ciertos aspectos para la evaluación de la VCI y las venas suprahepáticas como son: definir las venas suprahepáticas principales considerándolas como las venas que se encuentran en la confluencia con la VCI y su rama más central, así como también considerar si la porción intrahepática de la VCI está rodeada por más del 50% del parénquima hepático o tiene un ángulo de 180° en relación con el parénquima. Esta situación ocurre típicamente cuando se considera una relación entre la aurícula derecha y la cara inferior del lóbulo caudado. Por otra parte, para definir un trombo mural debe considerarse un defecto de llenado en las venas suprahepáticas principales o en la VCI. Un aspecto importante a tener en cuenta son las variantes anatómicas de las venas suprahepáticas [54,59]; las principales variantes son, como se describió, el origen común de la suprahepática media con la suprahepática derecha o con la suprahepática izquierda. Esta diferencia puede ser difícil de apreciar en los tumores centrales que comprometen las secciones medial del lóbulo izquierdo y anterior del lóbulo derecho. Otra variante es la presencia de cuatro venas suprahepáticas que se unen para formar la VCI: en este caso debe considerarse que si el tumor afecta tres vasos afecta al cuarto también. La otra variante es la presencia de venas accesorias como una rama del lóbulo caudado que se une a la VCI por debajo de la confluencia de las venas hepáticas; en este caso la vena accesoria no necesita estar afectada por el tumor para considerar que el compromiso venoso es positivo.[54,59]

**P: compromiso del sistema venoso portal.** Al igual que con el compromiso de las venas suprahepáticas y la VCI, se unificaron las diferencias entre los grupos colaborativos para el estudio de tumores hepáticos en niños, considerando entonces **P(+)** si cumple los siguientes criterios: 1) hay compresión de la vena porta principal o de sus ramas principales cuando la luz de estas venas no es visible por estar comprimidas por el tumor; 2) si el tumor engloba en más de 50% la vena porta principal o sus ramas principales en un ángulo de 180°; y 3) si existe un trombo tumoral en las venas porta derecha o izquierda o en la vena porta principal. Por el contrario, si el tumor no cumple con estos criterios debe considerarse como negativo y se asigna **P(—)**. [54,59]

Para evaluar apropiadamente el compromiso de la vena porta se debe considerar una estructura vascular 'de primer orden' cuando el tumor se ubica entre la bifurcación de la porta principal y la primera rama principal de la vena o, para el propósito de la clasificación PRETEXT, cualquier tipo

de trombo dentro de la vena porta derecha o izquierda y dentro de la vena porta principal o que exista una degeneración cavernomatosa de la porta. Aunque las variantes anatómicas de la vena porta son infrecuentes deben considerarse las más comunes que son: 1) la trifurcación que da origen a las venas porta anterior derecha y posterior derecha; para considerarse **P(+)** debe comprometer los tres vasos; y 2) la bifurcación de la rama posterior derecha antes de la bifurcación de la porta principal en ramas derecha e izquierda. Al igual que en la consideración del compromiso de las venas hepáticas y es que se considera que, cuando existe la variante anatómica, si el tumor afecta los dos vasos se debe asumir que se extiende a las tres ramas de la vena porta (el mismo concepto que se maneja con las venas hepáticas en V).

**E: enfermedad extrahepática contigua al tumor del hígado.** La enfermedad extrahepática es poco frecuente; ocurre en menos de 5% de los niños con HB y es más frecuente en los niños con CHC. La extensión del tumor por fuera del hígado ha sido uno de los aspectos más difíciles de evaluar mediante la clasificación original de PRETEXT[54,59]. **E** se define como la extensión directa del tumor al diafragma o al peritoneo. Se considera **E(+)** si cumple los siguientes criterios: 1) tumor que se extiende por encima y por debajo del diafragma o a través de la pared abdominal; 2) tumor fuera del hígado rodeado por tejido normal en un ángulo de 180°; y 3) la presencia de un nódulo peritoneal mayor de 10mm o más de dos lesiones peritoneales mayores de 5 mm. Debe tenerse en cuenta que la ascitis simple se encuentra usualmente en los niños con HB pero este hallazgo no es considerado, por sí sólo, como enfermedad extrahepática. Para una evaluación adecuada debe considerarse siempre disponer de imágenes que permitan visualizar el tumor en reconstrucciones multiplanares, sagitales y coronales.

**F: tumor multifocal.** El tumor multifocal se presenta en 20% de los HP y se refiere a la ocurrencia de dos o más tumores hepáticos con presencia de tejido normal entre las lesiones. El diagnóstico puede ser difícil y el pronóstico es menos favorable en relación con aquellos tumores que presentan compromiso circunscrito (53). Estos tumores pueden pasar de unifocales a multifocales después del uso de la terapia neoadyuvante y la reducción del tamaño tumoral, lo cual debe tenerse en cuenta en la imágenes iniciales. Por tanto, se recomienda el uso de medio de contraste hepato-específico cuando se realiza RM abdominal a fin de tratar de minimizar las posibilidades de que esto pueda ser un factor de confusión en el diagnóstico inicial.[56,59]

**R: ruptura tumoral.** La ruptura tumoral en los niños con tumores hepáticos como el HB o el CHC es infrecuente y cuando ocurre debe clasificarse como enfermedad de alto riesgo. El nuevo ensayo del Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) considera la ruptura tumoral como líquido libre intraabdominal o pélvico al momento del diagnóstico, si cumple los siguientes criterios: 1) presencia de septos o tabiques en el líquido ascítico; 2) líquido de alta densidad en las imágenes de TC; 3) líquido de apariencia ecogénica en las imágenes en US; 4) visualizar en la imágenes de RM productos de degradación de la hemoglobina; y 5) diagnosticar la ruptura o la presencia de una lesión subcapsular en las imágenes de niños con tumor hepático.[54]

La ruptura puede diagnosticarse mediante imágenes o también por laparoscopia o paracentesis; así mismo, puede diagnosticarse a través de patología, pero si esto ocurre no puede asignarse como un factor PRETEXT a menos que se tenga historia de una cirugía inicial antes del inicio de la quimioterapia. Si la ruptura se detecta en la cirugía posteriormente a la quimioterapia se puede asumir como un factor POSTTEXT. No se considera como positivo para el diagnóstico de ruptura el hallazgo de sangre después de una biopsia hepática o si el tumor se rompe durante el procedimiento quirúrgico, si la ascitis es simple o si existe líquido una colección de líquido subcapsular, aún si este es hemorrágico.

**C: compromiso del lóbulo caudado.** Para propósitos de la clasificación PRETEXT el lóbulo caudado, o segmento I de Couinaud, se define como la parte del hígado en el aspecto posterior, comprendida entre las porciones intrahepáticas de las vena porta y cava inferior [49,50]. Debido a que el abordaje quirúrgico es específico y a que la resección de un tumor allí es compleja, el compromiso de esta sección del hígado se mantiene como un factor de anotación diferente aunque no es de utilidad para la estadificación del riesgo. Por consenso el compromiso del lóbulo caudado se considera como un grupo PRETEXT II. Para valorar el compromiso del lóbulo caudado se deben tener en cuenta sus límites anatómicos: el margen derecho se encuentra delimitado por una línea trazada a lo largo del borde lateral derecho de la VCI y perpendicular a la misma; el margen izquierdo corresponde al ligamento venoso; el margen anterior es la porta hepatis y el ligamento teres; el margen superior es el contorno superior del hígado y el margen inferior se encuentra delimitado entre la porta hepatis y la VCI.

**N: compromiso metastásico de ganglios linfáticos.** Las metástasis a los ganglios linfáticos son raras en el HB y son más frecuentes en el CHC. No se ha establecido un tamaño en los ganglios linfáticos que sugiera compromiso metastásico teniendo en cuenta sólo este criterio; sin embargo, puede ser necesario tener en cuenta el compromiso de los ganglios principalmente en los niños que tienen la posibilidad de trasplante hepático. Es necesario realizar una biopsia, el cual es el único método para confirmar o descartar la presencia de invasión linfática. Los siguientes criterios son de utilidad para establecer si hay compromiso metastásico a ganglios linfáticos: 1) ganglios mayores de 1cm realizando esta medición en el plano del eje corto; 2) la presencia de un ganglio porto-cavo con un diámetro en el eje corto de 1,5 cms; y 3) ganglio de morfología esférica con pérdida del hilio graso.[54]

**M: metástasis a distancia.** El sitio más frecuente de metástasis a distancia del HB y del CHC es el pulmón, lo cual ocurre en aproximadamente el 18% de los pacientes [3,24,38]. Se recomienda realizar una TC de tórax en todos los pacientes a quienes por primera vez se les diagnostica un tumor en hígado. La escanografía debe realizarse con contraste y cortes finos, además de reconstrucciones multiplanares. En la clasificación PRETEXT se asigna **M(+)** si existe un nódulo pulmonar no calcificado mayor o igual a 5 mm o dos o más nódulos pulmonares no calcificados, cada uno mayor o igual a 3 mm de diámetro. No se necesita realizar biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico; esta se recomienda solo para aquellos casos donde el diagnóstico no es claro, como en los niños prematuros en los que se podrían necesitar descartar una patología pulmonar crónica. Aunque el sitio más frecuente de metástasis es el pulmón se han documentado metástasis cerebrales y óseas [54, 60]; sin embargo no se recomienda realizar TC de cráneo ni gammagrafía ósea, procedimientos que solo se utilizan si los niños con diagnóstico de HB presentan síntomas específicos o en quienes se observa un aumento inexplicable de la AFP.

**Tabla 4.** Factores de anotación [E, F, R, C, N, M]. [54, modificada por la autora]

FACTOR DE ANOTACIÓN	ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
<b>Extensión extrahepática del tumor</b>	<b>E</b>	1. Tumor que cruza los límites del hígado 2. Tejido normal que rodea el tumor en 180° 3. Nódulo único peritoneal $\geq 10$ mm o 2 o más nódulos $\geq 5$ mm.
<b>Tumor multifocal</b>	<b>F</b>	Dos o más tumores hepáticos con tejido hepático normal entre ellos.
<b>Ruptura tumoral</b>	<b>R</b>	Líquido libre de aspecto hemorrágico si: 1. Ascitis septada. 2. Líquido $\geq 25$ HU en TC 3. Productos de degradación de la sangre en RM 4. Líquido de aspecto heterógeno o con detritus en US, o células tumorales positivas en líquido ascítico, o ruptura diagnosticada en patología en paciente que ha tenido resección previa.
<b>Compromiso del lóbulo caudado</b>	<b>C</b>	Tumor que compromete el lóbulo caudado.
<b>Compromiso de ganglios linfáticos</b>	<b>N</b>	Cualquiera de los siguientes criterios: 1. Ganglios que en su eje corto $\geq 1$ cm 2. Ganglios porto-cavos $\geq 1,5$ cm 3. Ganglios ovalados con pérdida del hilio graso.
<b>Metástasis a distancia</b>	<b>M</b>	Cualquiera de los siguientes criterios: 1. Un único nódulo no calcificado $\geq 5$ mm 2. Dos o más nódulos pulmonares no calcificados $\geq 3$ mm 3. Metástasis a distancia comprobadas patológicamente.

#### 4. DISEÑO OPERACIONAL, METODOLOGÍA Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

##### 4.1. Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo observacional longitudinal retrospectivo.

##### 4.2. Población

Niños menores de 10 años con diagnóstico histológico de hepatoblastoma (HB) en la Fundación Hospital de la Misericordia -HOMI- (Bogotá, Colombia).

##### 4.2.1. Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico de hepatoblastoma en el periodo 2008-2019.

- Pacientes con estudios de ultrasonido (US), resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC).
- Niños en edades comprendidas entre 0 y 10 años.

#### **4.2.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con neoplasias asociadas o segundas neoplasias.
- Pacientes con estudios incompletos o sin imágenes disponibles.

### **4.3. Limitaciones**

El HB es una enfermedad poco frecuente en la población infantil; para suplir esa deficiencia en los datos, el estudio se realizó de manera retrospectiva extendiendo el periodo de observación a diez años (2008-2019).

### **4.4. Protocolos de imagen**

Por tratarse de un estudio retrospectivo se utilizaron las imágenes disponibles en la base de datos DICOM® ([Digital Imaging and Communication On Medicine](#)) del HOMI, además de aquellas proporcionadas por los pacientes que cumplieran con el formato estandarizado de imagen DICOM.

El procesamiento de las imágenes se realizó en las estaciones de trabajo del HOMI utilizando el visor Alma®.

### **4.5. Recolección, procesamiento y análisis de la información**

#### **4.5.1. Instrumento**

La lista de pacientes se obtuvo del registro de pacientes del servicio de hemato-oncología y radiología de la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI), durante período comprendido entre enero de 2008 y agosto de 2019. Los pacientes recolectados fueron aquellos con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado por patología de HB.

Se evaluaron las historias clínicas, los resultados de patología y las imágenes almacenadas en el departamento de radiología de TC y RMN; los informes de ecografía fueron obtenidos de la historia clínica y de informes radiológicos. La recolección de los datos se realizó mediante un formulario en Excel donde se incluyeron todas las variables definidas (ver **Anexo 1**).

#### **4.5.2. Identificación y definición de variables**

Se extrajeron variables socio-demográficas, clínicas, histológicas, paraclínicas (específicamente la AFP sérica) y determinación de mortalidad/sobrevivida. Los hallazgos por imagen se clasificaron de forma estandarizada de acuerdo con los criterios del instrumento PRETEXT (ver el **Anexo 1** diligenciado).

#### **4.5.3. Procesamiento**

El procesamiento de los datos se realizó empleando el *software* Stata 13®. Los resultados de las variables cualitativas se presentan mediante tablas de contingencia y distribuciones de frecuencia.

#### 4.6. Aspectos éticos

La presente es una investigación "sin riesgo" que cumple con lo estipulado en el artículo 11 del capítulo 1 del título II de la Resolución 8430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, como es el caso de la revisión de historias clínicas e imágenes DICOM. Además, no existe riesgo probable de que el sujeto de investigación experimente daño como consecuencia inmediata o tardía de este estudio.

Para el manejo de los datos personales se cumplió con lo establecido en la Ley Estatutaria 1581 de 2012, en cuanto al mantenimiento de la confidencialidad de la información de cada sujeto, la codificación de los datos y el acceso privativo por parte del investigador principal.

No aplicaba la solicitud de consentimiento informado a cada uno de los sujetos de investigación por el carácter retrospectivo del estudio, pero sí se solicitó la aprobación institucional previa a la realización de esta investigación la cual fue elevada al Comité de Ética de la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia (HOMI).

#### 5. RESULTADOS

En el período comprendido entre 2008 y 2019 se identificaron 27 pacientes con diagnóstico de hepatoblastoma (HB) en la fundación HOMI de Bogotá (Colombia). Las características clínicas de los pacientes incluidos se consignan en la **Tabla 5**. El mayor número de niños atendidos con HB procedían de la ciudad de Bogotá (59,3%), seguido por pacientes de los departamentos de Cundinamarca (14,8%), Meta (11,1%), Boyacá (11,1%) y Tolima (3,7%).

De los 27 pacientes, 20 fueron niños (74,1%) y 7 fueron niñas (25,9%). El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 28,6 meses (DE 22,3). Se obtuvieron datos de la edad gestacional al momento del nacimiento con un promedio de 38,1 semanas (DE 2,5) y con ello se identificaron tres pacientes pretérmino (11,1%). El promedio de peso al nacer fue de 3.135,7 gr (DE 592,2).

El síntoma principal fue sensación de masa en 12 pacientes que representan el 44,4%; otros síntomas incluyeron dolor abdominal en siete pacientes (25,4%), distensión abdominal en cuatro pacientes (14,8%), irritabilidad en un paciente (3,7%) y se detectaron tres niños asintomáticos (11,1%).



**Tabla 5.** Variables clínicas de los pacientes con hepatoblastoma.

VARIABLES CLÍNICAS	n	MEDIA (PROPORCIÓN)	DE - IC 95%
Edad (meses)	27	28,6	22,3
Sexo			
Niñas (%)	27	7 (25,9)	12,2 - 46,7
Niños (%)		20 (74,1)	53,2 - 87,7
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	27	38,1	2,5
Pretérmino (%)	27	3 (11,1)	3,3 - 31,1
Peso al nacer (gramos)	17	3.135,7	592,2
Procedencia			
Bogotá (%)	27	16 (59,3)	39,0 - 76,8
Cundinamarca (%)		4 (14,8)	5,3 - 35,1
Meta (%)		3 (11,1)	3,3 - 31,1
Boyacá (%)		3 (11,1)	3,3 - 31,1
Tolima (%)		1 (3,7)	0,4 - 24,5
Síntomas al momento del diagnóstico			
Asintomático (%)	27	3 (11,1)	3,3 - 31,1
Sensación de masa (%)		12 (44,4)	26,2 - 64,3
Dolor (%)		7 (25,9)	12,2 - 46,7
Distensión abdominal (%)		4 (14,8)	5,3 - 35,1
Irritabilidad (%)		1 (3,7)	0,4 - 24,5

n: número de observaciones, DE: desviación estándar, IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Elaboración propia.

A todos los pacientes evaluados en el estudio se les realizó ultrasonido (US); los hallazgos por este método de imagen mostraron lesión multinodular en 18 pacientes (66,7% ) y lesión nodular en 9 pacientes (33,3%). A la exploración ecográfica se observó que 15 pacientes (55,5%) presentaban ecogenicidad aumentada, tres pacientes fueron isoecogénicos con el parenquima hepático (11,1%) y nueve mostraron ecogenicidad heterogénea (33,3 %). La media del tamaño de las lesiones descritas mediante US fue de 95,9 mm (DE 27,6); adicionalmente, el número de segmentos comprometidos visualizados a través de US fue de 3,3 (DE 1,2).

Al evaluar los hallazgos ecográficos de acuerdo con la escala PRETEXT, el grupo asignado más frecuente fue el II en 55,6% de los pacientes; en segundo lugar, el grupo III en 37% de los pacientes, mientras que los grupos I y IV se asignaron en 3,7% de los niños afectados de HB (Tabla 6).

**Tabla 6.** Variables ecográficas de los pacientes con hepatoblastoma.

VARIABLES ECOGRÁFICAS	n	MEDIA (PROPORCIÓN)	DE - IC 95%
Ultrasonido (%)	27	27 (100)	
Presentación			
Multinodular (%)	27	18 (66,7)	45,9 - 82,5
Nodular (%)		9 (33,3)	17,5 - 54,0
Ecogenicidad			
Hiperecogénica (%)	27	15 (55,5)	35,7 - 73,8
Isoecogénica (%)		3 (11,1)	3,3 - 31,1
Heterogénea (%)		9 (33,3)	17,5 - 54,0
Tamaño (diámetro máximo en mm)	26	95,9	27,6
Número de segmentos comprometidos	27	3,3	1,2
Grupos PRETEXT			
I (%)	27	1 (3,7)	0,4 - 24,5
II (%)		15 (55,6)	35,7 - 73,8
III (%)		10 (37)	20,3 - 57,5
IV (%)		1 (3,7)	0,4 - 24,5

n: número de observaciones, DE: desviación estándar, IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Fuente: Elaboración propia.

Las variables imagenológicas de TC y RM se registran en la **Tabla 7**. De los 27 pacientes, sólo un paciente no fue evaluado, ni mediante tomografía computarizada ni resonancia magnética. De los 27 pacientes, incluidos 19 que se estudiaron con TC, se observaron 12 pacientes con densidad heterogénea (63,2%), seis pacientes con lesiones hipodensas (31,6%) y en un paciente se encontró una lesión isodensa (5,3%).

**Tabla 7.** Variables tomográficas y por resonancia magnética de los pacientes con hepatoblastoma.

VARIABLES TC Y RM	n	MEDIA (PROPORCIÓN)	DE - IC 95%
TC y RM (%)	26	26 (96,3)	
Densidad			
Hipodensa (%)	19	6 (31,6)	13,7 - 57,2
Isodensa (%)		1 (5,3)	0,6 - 33,8
Heterogénea (%)		12 (63,2)	38,0 - 82,7
Intensidad de la señal en T1			
Hipointenso (%)	8	7 (87,5)	31,9 - 99,1
Heterogénea (%)		1 (12,5)	0,9 - 68,1
Presentación			
Multinodular (%)	8	6 (75,0)	27,5 - 95,9
Nodular (%)		2 (25,0)	4,1 - 72,4
Tamaño (diámetro máximo en mm)	26	99,2	23
Volumen (mL)	20	359,3	225,7
Número de segmentos comprometidos	25	4	1,7
Grupos PRETEXT	26		

I (%)		1 (3,8)	0,4 - 25,4
II (%)		11 (42,3)	24,2 - 62,8
III (%)		9 (34,6)	18,2 - 55,7
IV (%)		5 (19,2)	7,2 - 40,4
<b>Factores de anotación PRETEXT</b>			
Factor V (%)	26	11 (42,3)	24,2 - 62,7
Factor P (%)		11 (42,3)	24,2 - 62,7
Factor C (%)		4 (15,4)	5,5 - 36,3
Factor F (%)		1 (3,8)	0,4 - 25,4
Factor E (%)		2 (7,7)	1,7 - 28,1
Factor R (%)		1 (3,8)	0,4 - 25,4
Factor N (%)		0	na
Factor M (%)		10 (38,4)	21,1 - 59,3

n: número de observaciones, DE: desviación estándar, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética, na: no aplica, V: venas hepáticas o cava inferior, P: vena porta, C: lóbulo caudado, F: tumor multifocal, E: extensión extrahepática, R: ruptura tumoral, N: ganglios linfáticos, M: metástasis.

Fuente: elaboración propia.

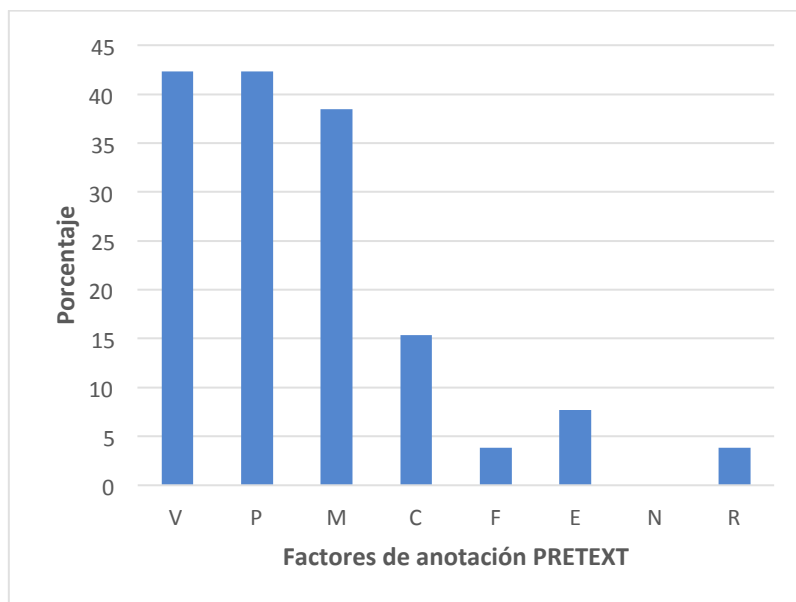
Entre los pacientes seleccionados, ocho tuvieron estudio de resonancia magnética (RM). La forma de presentación del HB mediante resonancia fue multinodular en seis pacientes (75%) y nodular en dos pacientes (25%). La intensidad de la señal en T1 fue hipointensa en 87,5% de los pacientes y heterogénea en 12,5%.

Las dimensiones de los tumores, medidas a través de TC o RM en los 26 pacientes evaluados imagenológicamente, presentaron un diámetro mayor promedio de 99,2 mm (DE 23) y un volumen promedio de 359,3 cc (DE 225,7). Adicionalmente, el promedio de segmentos comprometidos fue de 4 segmentos hepáticos.

En los pacientes evaluados con TC o RM también se determinó la clasificación PRETEXT. El grupo más frecuente fue el II en 11 sujetos (42,3%), el grupo III se observó en nueve pacientes (34,6%), la categoría IV estuvo presente en cinco individuos (19,2%) y un paciente se clasificó en la categoría I (3,8%) (ver **Anexo 2**).

Los factores de anotación PRETEXT se evaluaron mediante TC o RM en 26 pacientes (**Figura 1**); sólo un paciente no fue incluido en este análisis ya que su muerte temprana impidió la realización de estas visualizaciones diagnósticas. El factor PRETEXT que se observó con mayor frecuencia fue el factor V en 42,3% de los sujetos; una frecuencia igual se obtuvo para el factor P (42,3%). La tercera categoría con mayor frecuencia de presentación fue el factor M equivalente a 38,4%. Los demás factores mostraron menor frecuencia de ocurrencia: el factor C estuvo presente en 15,4% de los casos, el factor E se identificó en 7,7% de ellos, mientras los factores F y R estuvieron presentes en 3,8% cada uno. No se encontró en la evaluación de las imágenes ningún paciente con compromiso de ganglios linfáticos.

**Figura 1.** Porcentaje de pacientes con presencia de factores de anotación PRETEXT para hepatoblastoma.

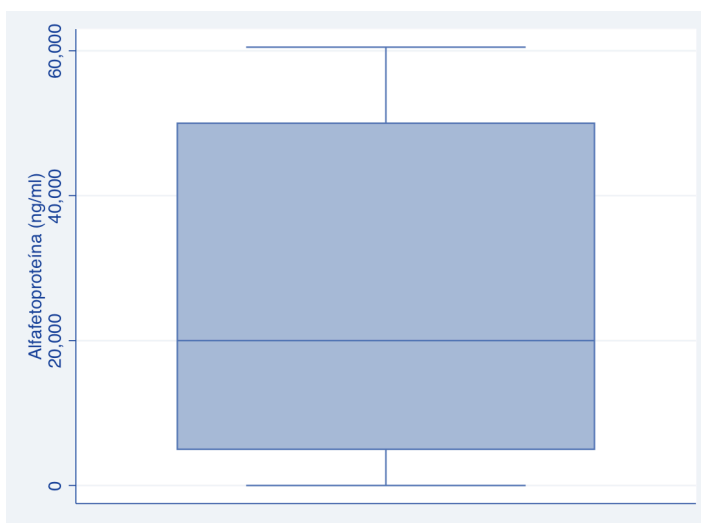


V: venas hepáticas o cava inferior, P: vena porta, C: lóbulo caudado, F: tumor multifocal, E: extensión extrahepática, R: ruptura tumoral, N: ganglios linfáticos, M: metástasis.

Fuente: elaboración propia.

Por otro lado, el valor de los niveles séricos de alfa-fetoproteína (AFP) se obtuvo en todos los pacientes mostrando una media de 25.509,6 ng/mL y un rango de 5.000 hasta 50.000 ng/mL, siendo negativo en un solo paciente con un valor de 2,1 ng/mL (**Figura 2**).

**Figura 2.** Diagrama de cajas y bigotes que muestra la distribución de los valores de alfa-fetoproteína.



Percentil 25: 5.000 ng/mL, percentil 75: 50.000 ng/mL.

Fuente: elaboración propia.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia. Entre ellos, 13 pacientes (48,1%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, dos pacientes quimioterapia adyuvante (7,4%) y 12 pacientes (44,4%) recibieron ambas clases de quimioterapia. El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento quirúrgico fue de 48,1% equivalente a 13 pacientes, mientras dos pacientes cumplieron los criterios para ser remitidos a trasplante hepático fuera de la institución (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Variables histológicas, valores de alfa-fetoproteína, tratamiento quirúrgico/quimioterapia y mortalidad de los pacientes con hepatoblastoma.

SEGUIMIENTO	n	MEDIA (PROPORCIÓN)	DE - IC 95%
Valor de alfafetoproteína (ng/ml)	27	25.509,6	21.230
Quimioterapia (%)	27	27 (100)	
Tipo de quimioterapia			
Neoadyuvante (%)		13 (48,1)	29,3 - 67,5
Adyuvante (%)		2 (7,4)	1,7 - 27,2
Ambas (%)	27	12 (44,4)	26,2 64,3
Tratamiento quirúrgico (%)	27	13 (48,1)	29,3 - 67,5
Trasplante (%)	27	2 (7,4)	1,7 - 27,2
Subtipo histológico de HB			
Epitelial, fetal (%)	27	14 (51,8)	32,5 - 70,7
Epitelial, fetal y embrionario (%)		7 (25,9)	12,2 - 46,7
Mixto (%)		6 (22,2)	9,8 - 42,9
Mortalidad al año del diagnóstico (%)	23	9 (39,1)	38,6 - 79,4

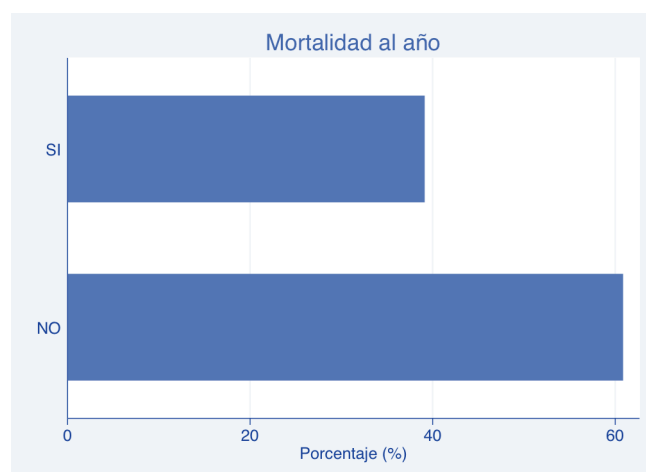
n: número de observaciones, DE: desviación estandar, IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Fuente: elaboración propia.

El subtipo histológico de HB más frecuente correspondió al subtipo epitelial el cual fue hallado en 21 pacientes (77,7%); en este subtipo histológico se identificaron 14 pacientes que presentaron la variante epitelial fetal (51,8%) y siete pacientes que mostraron el subtipo epitelial fetal y embrionario (25,9%). Finalmente, seis pacientes (22,2%) presentaron el subtipo histológico mixto.

Con referencia a la mortalidad al año de diagnóstico se evaluó la historia clínica de forma retrospectiva para obtener la mortalidad anual. Fue posible obtener información de únicamente 23 pacientes (14% de pérdidas al seguimiento), obteniendo una mortalidad estimada de 39,1% al año con una sobrevida del 59.9% (**Figura 3**).

**Figura 3.** Porcentaje de pacientes que fallecieron durante el primer año de seguimiento.



Fuente: elaboración propia.

## 6. DISCUSIÓN

El HB es una neoplasia infrecuente, de etiología desconocida que constituye el 1% del total de las neoplasias malignas en los niños [3,6]. Los 27 pacientes incluidos en el estudio de HB en la institución HOMI, que cumplieron los criterios para la evaluación, fueron 20 niños (74,1%) y 7 niñas (25,1%) con un promedio de edad de 28,6 meses, siendo el niño de menor edad de 1 mes y el de mayor edad de 84 meses.

El bajo peso al nacer y los productos de partos pretérmino son factores mencionados en diferentes estudios que se asocian con el HB [15,16]. Estos hallazgos no fueron encontrados en nuestros pacientes cuyo peso al nacer promedio fue de 3.135 gr (normal). Del total de pacientes (n= 27) encontramos solo tres pacientes pretérmino (11,1 %).

La sintomatología del hepatoblastoma es variable. Uno de los síntomas principales es la sensación de masa al momento del diagnóstico como ocurrió en 12 de los pacientes evaluados; también se encontraron síntomas como dolor, distensión abdominal e irritabilidad. En un paciente no se presentaron síntomas y el hallazgo fue incidental tras la evaluación clínica. Estos hallazgos coinciden con los hallados en la literatura.[3]

Dentro de los síndromes clínicos asociados al HB se ha descrito el síndrome de Beckwith-Wiedemann, una enfermedad epigenética usualmente esporádica, caracterizada por defectos en la pared abdominal, hemihipertrofia, hipoglicemia neonatal severa, *nevus flammeus* y predisposición al desarrollo de tumores embrionarios como hamartomas mesenquimales y HB.[5,14,15]

En nuestro estudio encontramos un paciente con el diagnóstico de Beckwith-Wiedemann quien fue operado en otra institución por onfalocele. Se ha encontrado también asociación con la poliposis familiar adenomatosa o síndrome de Gardner[16,17] la cual no fue documentada en ninguno de nuestros pacientes. Aunque no es una patología frecuentemente documentada, como asociación del HB se detectó una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita y asintomática, la cual fue hallada durante una consulta de endocrinología en la que se palpó la masa y fue remitida al servicio de urgencias.

El marcador hormonal más importante en la evaluación de las masas hepáticas en niños es la AFP, la cual se encuentra aumentada en más del 90% de los niños con HB y en 50% de los infantes con CHC [26,29]. Todos los pacientes del estudio presentaron registro de niveles de AFP; de ellos, 18 tenían valores mayores o iguales a 20.000 ng/ml y ocho niños mostraron concentraciones por encima de 60.500 ng/ml. Se halló un paciente con valor normal de AFP lo cual coincidió con ser el paciente de mayor edad, mientras que ocho pacientes presentaron valores entre 100 y 5.000 ng/ml.

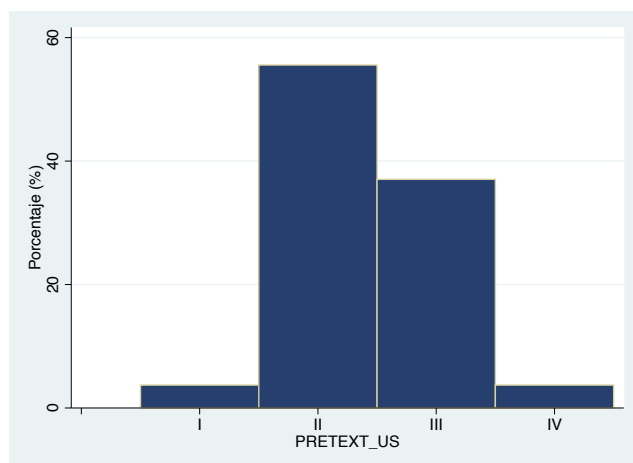
El ultrasonido (US) abdominal se mantiene como el método de evaluación inicial de elección en la población pediátrica ante la sospecha de una masa abdominal. Puede caracterizar inicialmente la localización de la lesión teniendo en cuenta el sistema de segmentación hepática y sugerir el compromiso vascular. Todos nuestros pacientes fueron evaluados mediante US, demostrándose la presentación de tipo multinodular en 18 pacientes y nodular en 9 de ellos. El HB con frecuencia es hiperecogénico en relación con el parenquima hepático y se encontró este hallazgo en 15 pacientes (55,5%).[3,39,40] Igualmente se encontraron nueve pacientes que presentaban ecogenidad heterogénea con algunos focos de calcificaciones y tres pacientes que tenían lesiones isoecogénicas con el parenquima hepático.

La clasificación PRETEXT fue creada por el Grupo Estratégico Internacional de Tumores Hepáticos en Niños (SIOPEL), como un método de estadificación de los tumores hepáticos en niños, antes de cualquier tratamiento, y se basa en el uso de imágenes. Así, se usa US, TC y/o RM, para describir el sitio y tamaño del tumor lo que permite asignar primer componente de esta clasificación; un segundo componente, llamado factores de anotación, describe las características asociadas al tumor. En nuestro estudio la mayoría de pacientes se clasificaron por los hallazgos encontrados mediante US, así: PRETEXT II en 15 pacientes, PRETEXT III en 10 pacientes, un paciente fue clasificado como PRETEXT I y un paciente como PRETEXT IV.

La estadificación PRETEXT se basa en el sistema de segmentación hepática de Couinaud [50, 57]. Los segmentos hepáticos se agrupan en 4 secciones: los segmentos 2 y 3 (sección lateral izquierda), los segmentos 4a y 4b (sección medial izquierda), los segmentos 5 y 8 (sección anterior derecha) y los segmentos 6 y 7 (sección posterior derecha). La TC y la RM permiten evaluar la anatomía hepática en varios planos y definir, sobre todo la última técnica, el compromiso vascular. Así, se realizaron 19 TC y 8 RM, y se estadificaron como PRETEXT I un paciente, 11 pacientes PRETEXT II, 9 pacientes PRETEXT 3 y 5 pacientes PRETEXT IV.

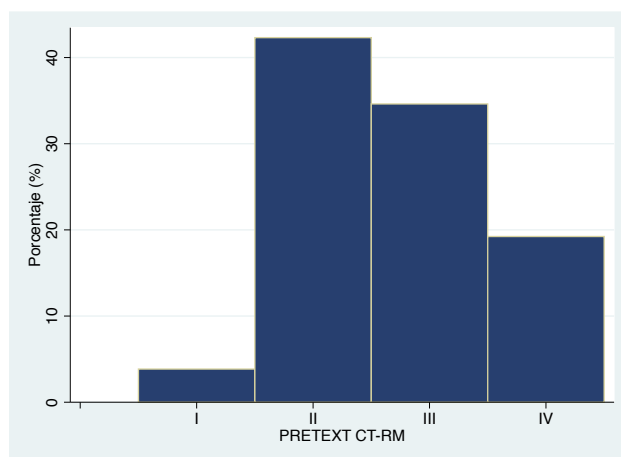
La estadificación de los HB, comparando los resultados derivados de US con los obtenidos mediante TC y RM, no mostró diferencias significativas en los grupos PRETEXT II y III. Pero la RM si demostró ser más específica en los pacientes con clasificación PRETEXT IV, logrando clasificar cinco pacientes mientras que mediante US sólo se diagnosticó uno (**Figuras 4 y 5**).

**Figura 4.** Porcentaje de pacientes según categorías PRETEXT obtenidas por ultrasonido (US).



Fuente: elaboración propia.

**Figura 5.** Porcentaje de pacientes según grupos PRETEXT asignados a partir de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM).



Fuente: elaboración propia.

Entre los pacientes PRETEXT II de los que pudimos obtener imágenes, se observó que la estadificación correspondía a niños que presentaban tumores con dos secciones hepáticas comprometidas por el tumor y dos secciones libres (ver **Anexo 2**).

Los factores de anotación evaluados más importantes fueron el compromiso de la venas suprahepáticas o de la VCI (**V**) y el de la vena porta o (**P**), que ocurrieron especialmente en los pacientes con PRETEXT IV y en 4 pacientes PRETEXT III. El compromiso del lóbulo caudado (**C**) fue del 15% en cuatro pacientes y las metástasis (**M**) en 10 pacientes que correspondieron al 34%.



## 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados resumen las características del HB de los pacientes en la Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia (HOMI) durante un periodo de 10 años. Teniendo en cuenta que este hospital es un sitio de referencia de pacientes oncológicos, esta investigación constituye un referente importante para el país.

Los hallazgos epidemiológicos, clínicos y patológicos encontrados son semejantes a lo encontrado en la literatura revisada, exceptuando la variable del bajo peso al nacer.

La clasificación PRETEXT, empleada como método de estadificación de los pacientes infantiles con tumores hepáticos, ha demostrado ser reproducible en todos los estudios a nivel mundial con especial referencia a las investigaciones de los grupos colaborativos y del SIOPEL. La estadificación PRETEXT debe ser implementada por el servicio de imágenes y constar en el informe radiológico de cada historia clínica, ya que es de primordial importancia para ayudar a los servicios de oncología y cirugía para el tratamiento y seguimiento del paciente.

La presente investigación permitirá además, en conjunto con los servicios comprometidos en el manejo oncológico y quirúrgico del paciente, ingresar a nuestros pacientes y a la fundación HOMI al grupo de estudio colaborativo a nivel mundial e insertar a nuestro país en esta iniciativa.

En el HOMI contamos con las modalidades de imagen utilizadas para el diagnóstico y la estadificación PRETEXT, como son la US, la TC de RM, lo que nos permite implementar una estadificación con mayor sensibilidad para los pacientes con tumores hepáticos.

Con base en este trabajo se podrá continuar, en un futuro, con la implementación de la clasificación POSTTEXT que no fue incluida en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Von Schweinitz D, Spix C, et al. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors. *Pediatrics*. 2015;136(3):e623–32.
2. Allan BJ, Parikh PP, Diaz S, Perez EA, Neville HL, Sola JE. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population. *Hpb*. 2013;15(10):741–6. doi: 10.1111/hpb.12112
3. Chung EM, Lattin GE, Cube R, Lewis RB, Marichal-Hernández C, Shawhan R, et al. From the Archives of the AFIP: Pediatric Liver Masses: Radiologic-Pathologic Correlation Part 2. Malignant Tumors. *RadioGraphics*. 2011 Mar;31(2):483–507.
4. Uribe CJ, Amado AM, Ramírez G, Alarcón IC. Cáncer infantil en el área metropolitana de Bucaramanga, Colombia, 2003-2007. *MedUNAB*. 2011 ago-nov;14(2): 86-93. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/1383>.
5. Caicedo LA, Sabogal A, Serrano O, Villegas JI, Botero V, Agudelo MT, et al. Hepatoblastoma: Transplant Versus Resection Experience in a Latin American Transplant Center. *Transplant direct*. 2017;3(6):e165.
6. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Häberle B, Krailo M, Rangaswami A, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: A unified analysis from the Children's Hepatic Tumors International Collaboration. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):122–31.
7. Schnater, J.M. The way forward in hepatoblastoma: A study of epidemiology, gene expresión patterns, and the development of a tumor model [PhD tesis en Internet]. Amsterdam (Holanda): University of Amsterdam; 2006 [citado 2019 oct 27]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11245/1.258938>
8. Huang LC, Ho M, Chang WC, Chen HY, Hung YC, Chiu TH. Prenatal diagnosis of fetal hepatoblastoma with a good neonatal outcome: Case report and narrative literature review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28(2):150–4.
9. Spector LG, Birch J. The Epidemiology of Hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2, poster 619):S41.
10. Misick OS. A case of teratoma hepatis. *J Pathol Bacteriol*. 1898;5(1):128–36.
11. Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Report of 47 cases. *Cancer*. 1967 marzo;(20)3:396–422. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1967\)20:3<396::AID-CNCR2820200308>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1967)20:3<396::AID-CNCR2820200308>3.0.CO;2-O)
12. Monsalve J, Kapur J, Malkin D, Babyn P. Imaging of cancer predisposition syndromes in children. *Pediatr Radiol*. 2018;48(9):1364–75.
13. Mussa A, Russo S, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: A paradigm for genomic medicine. *Clin Genet*. 2016;89(4):403–15.
14. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol*. 2007;16(3):195–203.
15. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg*. 2007;42(11):1797–803.
16. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, et al. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics*. 2009;124(1):96–104.
17. Trobaugh-Lotrario AD, López-Terrada D, Li P, Feusner JH. Hepatoblastoma in patients

- with molecularly proven familial adenomatous polyposis: Clinical characteristics and rationale for surveillance screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):1–7.
18. Yang A, Sisson R, Gupta A, Tiao G, Geller JI. Germline APC mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4).
  19. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1996;39(6):867–9.
  20. Rengifo-Cam W, Jasperson KW, Burt RW, Samadder NJ. Familial adenomatous polyposis. En: *Intestinal Polyposis Syndromes: Diagnosis and Management*. Nueva York: Springer International Publishing; 2016. p. 173-195. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28103-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28103-2_11)
  21. Das CJ, Dhingra S, Gupta AK, Iyer V, Agarwala S. Imaging of paediatric liver tumours with pathological correlation. *Clin Radiol*. 2009 Oct;64(10):1015–25.
  22. Turcotte L, Georgieff M, Ross J, Feusner J, Tomlinson G, Malogolowkin M, et al. Neonatal Medical Exposures and Characteristics of Low Birth Weight Hepatoblastoma Cases: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;23(1):1–7.
  23. Feusner J, Plaschkes J. Hepatoblastoma and low birth weight: A trend or chance observation? *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(5):508–9.
  24. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2014;3(4):293–9.
  25. Tanimura M, Matsui I, Abe J, Ikeda H, Kobayashi N, Ohira M, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res*. 1998;58(14):3032–5.
  26. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest*. 1956;8(2):174. Doi: 10.3109/00365515609049266
  27. Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation*. 1963 abril;1:174–80. Doi: 10.1097/00007890-196301020-00004.
  28. Abelev G, Assecritova I, Kraevsky N, Perova S, Perevodchikova N. Milestones in liver disease. *J Hepatol*. 2002;37:172–5.
  29. Trichopoulos D, Sizaret P, Tabor E, Gerety RJ, Martel N, Munoz N, et al. Alpha-fetoprotein levels of liver cancer patients and controls in a European population. *Cancer*. 1980;46(4):736–40.
  30. Masopust J, Kithier K, Rádl J, Koutecký J, Kotál L. Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non-neoplastic diseases. *Int J Cancer*. 1968 mayo 15;3(3):364–73.
  31. Linson EA, Hanauer SB. More than a tumor marker...A potential role for alpha-feto protein in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):1271–6.
  32. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of A-Fetoprotein by Liver, Yolk Sac, and Gastrointestinal Tract of the Human Conceptus. *Cancer Res*. 1972;32(5):979–82.
  33. Maldonado Mercado MG, Pereyra Morales MA, Zenteno Galindo EA. Estructura y función de la alfa-fetoproteína. *Rev Fac Med UNAM*. 2015;58(4):5–13. Disponible:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2015/un154b.pdf> [consulta: 2019-10-30]

34. Taketa K.  $\alpha$ -fetoprotein: Reevaluation in hepatology. *Hepatology*. 1990;12(6):1420–32.
35. Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):753–72.
36. Men S, Hekimoğlu B, Tüzün M, Arda IS, Pinar A. Unusual US and CT findings in hepatoblastoma: A case report. *Pediatr Radiol*. 1995;25(7):507–8.
37. López-Terrada D, Alaggio R, De Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: Proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol*. 2014;27(3):472–91.
38. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, et al. The Children's Hepatic Tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016;92–101.
39. Men S, Hekimoglu B, Tuzun M, Arda IS, Pinar A. Unusual US and CT findings in hepatoblastoma: a case report. *Pediatr Radiol*. 1995;25(7):507–8.
40. McCarville, M B, Roebuck DJ. Diagnosis and Staging of Hepatoblastoma: Imaging Aspects. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2, poster 619):S41.
41. Kao SC, McCarville MB. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(1):2–7.
42. McHugh K, Disini L. Commentary: For the children-s sake, avoid non-contrast CT. *Cancer Imaging*. 2011 marzo;11(1):16–8. Doi 10.1102/1470-7330.2011.0003.
43. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ, McHugh K. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):1–10.
44. Sirignano M, Dillman JR, Weiss BD, Quinn CT, Zhang B, Su W, et al. Change in liver, spleen and bone marrow magnetic resonance imaging signal intensity over time in children with solid abdominal tumors. *Pediatr Radiol*. 2018;48(3):325–32.
45. Meeus EM, Zarinabad N, Manias KA, Novak J, Rose HEL, Dehghani H, et al. Diffusion-weighted MRI and intravoxel incoherent motion model for diagnosis of pediatric solid abdominal tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(6):1475–86.
46. Shamir SB, Kurian J, Kogan-Liberman D, Taragin BH. Hepatic imaging in neonates and young infants: State of the art. *Radiology*. 2017;285(3):763–77.
47. Masand PM. Magnetic resonance imaging features of common focal liver lesions in children. *Pediatr Radiol*. 2018;48(9):1234–44.
48. Chung EM, Cube R, Lewis RB, Conran RM. From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation Part 1. Benign Tumors. *Radiographics*. 2010 mayo [citado 2019-10-30];30(3):801–26. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.303095173>
49. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007;37(2):123–32.
50. Couinaud C. Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery

- of the liver [artículo en francés]. *Presse Med.* 1954 mayo 5;62(33):709-12.
51. Cistaro A, Treglia G, Pagano M, Fania P, Bova V, Basso ME, et al. A comparison between F-FDG PET/CT imaging and biological and radiological findings in restaging of hepatoblastoma patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
  52. Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Lancet Oncol.* 2000;1(2):94-100.
  53. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014 octubre [citado 2019-10-30];19(4):201-7. Doi: 10.4103/0971-9261.142001. Disponible en: <http://www.jiaps.com/text.asp?2014/19/4/201/142001>
  54. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol.* 2018 abril [citado 2019-10-30];48(4):536-54. Doi: 10.1007/s00247-018-4078-z. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00247-018-4078-z>
  55. Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma - Results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL 1. *Eur J Cancer.* 2000;36(11):1418-25.
  56. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2584-90.
  57. Baheti AD, Chapman T, Rudzinski E, Albert CM, Stanescu AL. Diagnosis, histopathologic correlation and management of hepatoblastoma: What the radiologist needs to know. *Clin Imaging.* 2018 [citado 2019-10-30];52:273-9. Doi: 10.1016/j.clinimag.2018.08.009. Disponible en: [https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071\(18\)30230-4/fulltext](https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071(18)30230-4/fulltext)
  58. Manterola C, Sol M del, Ottone N, Otzen T. Radiological and Surgical Anatomy of the Liver and Fundamentals of the Various Options Liver Resections. *Int J Morphol.* 2017;35(4):1525-40.
  59. Meyers RL, Tiao G, De Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of the art. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(1):29-36.
  60. Yadav SS, Lawande MA, Patkar DA, Pungavkar SP. Rare case of hemorrhagic brain metastasis from hepatoblastoma. *J Pediatr Neurosci* 2012;7:73-4.

## ANEXOS

### Anexo 1. Identificación y definición de variables con base en el instrumento de recolección de datos desarrollado.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE
<b>Sociodemográficas</b>		
Edad al diagnóstico	Cuantitativa - Razón	Edad al momento del diagnóstico (Meses)
Sexo	Cualitativa - Nominal dicotómica	0: Femenino 1: Masculino
Edad gestacional al nacer	Cuantitativa - Razón	Fecha al nacer por FUR o Ultrasonido. (Semanas)
Peso al nacer	Cuantitativa - Razón	Peso al nacimiento (Gramos)
Lugar procedencia	Cualitativa - Nominal politómica	Departamento de procedencia
<b>Hallazgos en Ultrasonido</b>		
Forma de presentación US	Cualitativa – Nominal politómica	0: Nodular 1: Multinodular 2: Difusa.
Ecogenicidad	Cualitativa – Nominal politómica	0: Hipoecogénica 1: Hiperecogénica 2: Heterogénea 3: Isoecogénica al parénquima hepático
Tamaño US	Cuantitativa - Razón	Milímetros
Segmentos comprometidos US	Cualitativa - Nominal politómica	Segmentos de Cuinaud comprometidos por la lesión
<b>Hallazgos en Tomografía Computarizada</b>		
Forma de presentación TC	Cualitativa – Nominal politómica	0: Nodular 1: Multinodular 2: Difusa
Densidad	Cualitativa – Nominal politómica	0: Hipodenso 1: Isodenso 2: Hiperdenso 3: Heterogeneo
Tamaño TC	Cuantitativa - Razón	Milímetros
Volumen TC	Cuantitativa - Razón	Centímetros cúbicos
Segmentos comprometidos TC	Cualitativa - Nominal politómica	Segmentos de Cuinaud comprometidos por la lesión
<b>Hallazgos en Resonancia Magnética</b>		
Forma de presentación RM	Cualitativa – Nominal politómica	0: Nodular 1: Multinodular 2: Difusa.
Intensidad en T1	Cualitativa – Nominal	0: Hipointensa

	politómica	1: Hiperintensa 2: Heterogénea 3: Isointensa a los músculos paravertebrales
Tamaño RM	Cuantitativa - Razón	Milímetros
Volumen RM	Cuantitativa - Razón	Centímetros cúbicos
Segmentos comprometidas RM	Cualitativa - Nominal politómica	Segmentos de Cuinaud comprometidos por la lesión
PRETEXT	Cualitativa - Ordinal	Clasificación de la extensión antes de la quimioterapia o de la cirugía. 0: PRETEXT I: Una sección comprometida, tres secciones contiguas libres. 1: PRETEXT II: 1-2 secciones comprometidas, dos secciones contiguas libres. 2: PRETEXT III: 2-3 secciones comprometidas (que incluyan ambos lóbulos), una sola sección libre. 3: PRETEXT IV: 4 secciones comprometidas.
Factores PRETEXT	Cualitativa - Nominal politómica	V: compromiso de las 3 venas hepáticas o la vena cava intrahepática inferior. P: compromiso de las ramas portales izquierda y derecha. E: diseminaciones tumorales extrahepáticas contiguas (por ejemplo, diafragma, órganos adyacentes). F: tumores multifocales. R: ruptura del tumor. M: metástasis a distancia; con frecuencia en el pulmón. N: ganglios linfáticos. C: compromiso del lóbulo caudado.
<b>Clínicas</b>		
Síntomas iniciales	Cualitativa - Nominal politómica	0: Asintomático 1: Sensación de masa 2: Dolor 3: Distensión abdominal 4: Irritabilidad
Síndromes asociados	Cualitativa - Nominal politómica	0: Aicardi 1: Síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihiperplasia

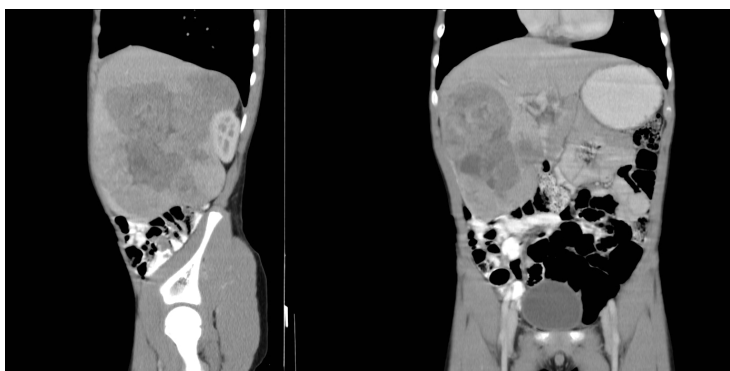
		2: Poliposis adenomatosa familiar 3: Síndrome de Gardner
Tiempo de sobrevida	Cuantitativa - Razón	Número de meses desde el diagnóstico hasta la muerte (meses)
Mortalidad	Cualitativa - Nominal dicotómica	Mortalidad al año del diagnóstico 0: Muerto 1: Vivo
Nivel de alfa-fetoproteína	Cuantitativa - Razón	ng/mL.
<b>Anatomopatológicas</b>		
Hepatocarcinoma confirmado histológicamente	Cualitativa - Nominal dicotómica	0: No 1: Si
Subtipo histológico de hepatocarcinoma	Cualitativa - Nominal politómica	0: Subtipo fetal 1: Subtipo mixto 2: No especificado
<b>Terapéuticas</b>		
Quimioterapia	Cualitativa - Nominal dicotómica	0: No 1: Si
Tipo de quimioterapia	Cualitativa - Nominal politómica	0: Adyuvante 1: Neoadyuvante 2: Ambas
Quirúrgico	Cualitativa - Nominal dicotómica	0: No 1: Si
Trasplante	Cualitativa - Nominal dicotómica	0: No 1: Si



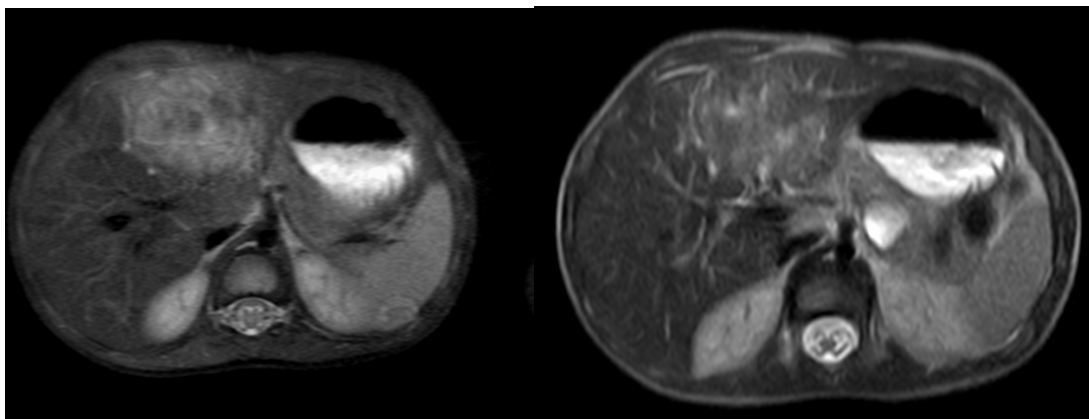
## Anexo 2. Galería de casos de hepatoblastoma mediante imágenes diagnósticas



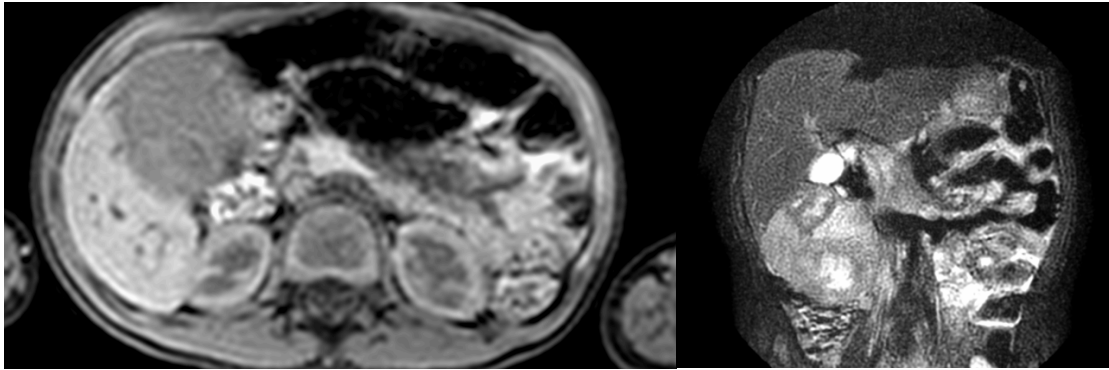
**Figura 1. A.** Paciente de siete años con sensación de distensión abdominal y AFP de 2.1 ng/L, con hallazgos patológicos que confirman hepatoblastoma fetal bien diferenciado. [corte axial CT].



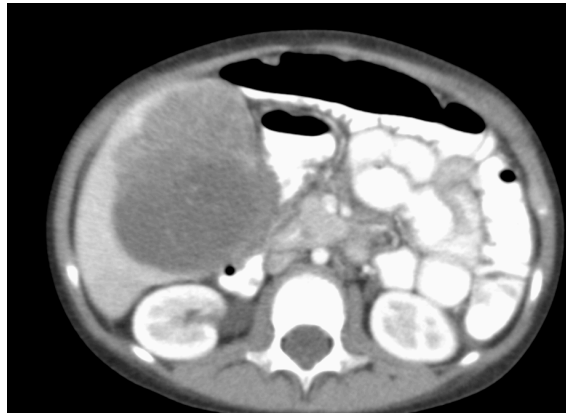
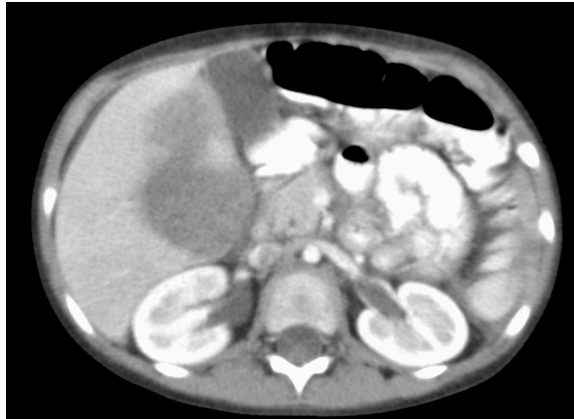
**Figuras 1. B y C.** Reconstrucciones sagital y coronal (TC) que demuestran compromiso de las secciones anterior y posterior del lóbulo derecho comprendido por los segmentos hepáticos V, VI, VII y VIII.



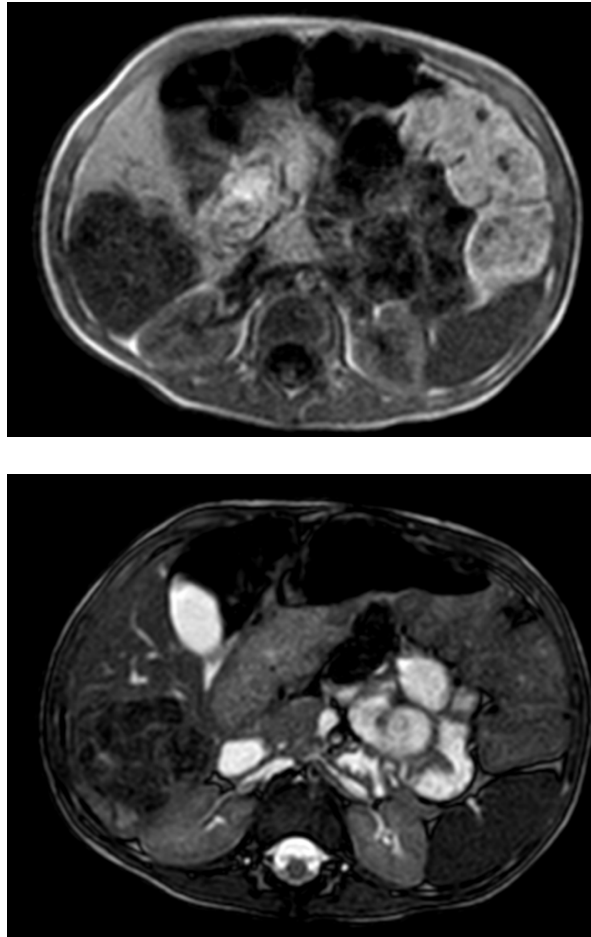
**Figuras 2. A y B.** Cortes axial T1 simple y T1 con contraste en los cuales se observa lesión que compromete las secciones lateral y medial del lóbulo hepático izquierdo; al momento del diagnóstico se hallaron metástasis pulmonares, por lo que el caso se estadificó como PRETEXT II M+.



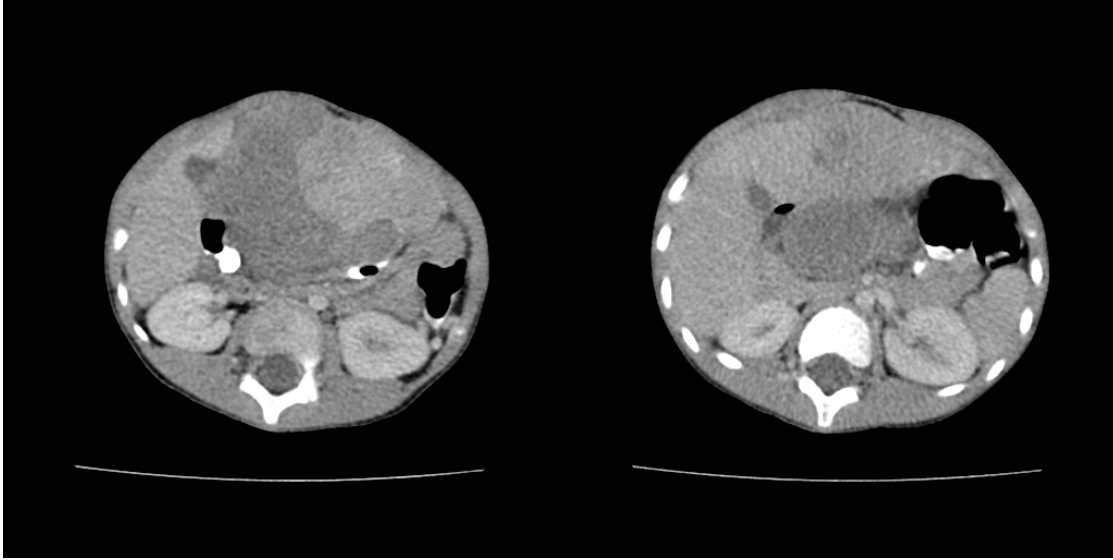
**Figuras 3. A.** RM corte axial ponderado en T1 que muestra una lesión hipointensa con compromiso de los segmentos hepáticos anterior y posterior derecho. **B.** Corte coronal con secuencia ponderada en T2 que muestra una lesión hiperdensa de aspecto pediculado y con áreas de mayor intensidad en la localización central debido a probables cambios por necrosis o compromiso quístico.



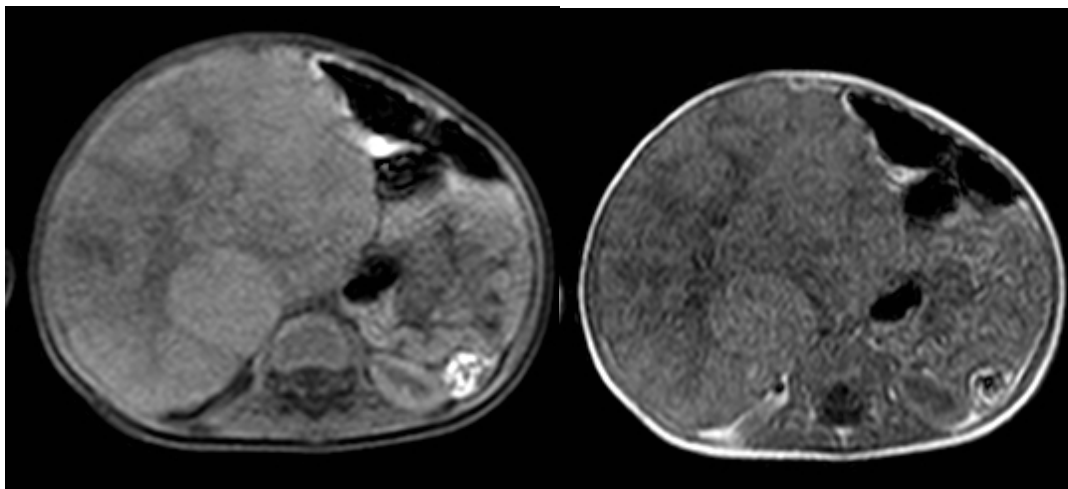
**Figuras 4. A y B.** Paciente de 50 meses de sexo masculino que consultó por dolor abdominal. Cortes axiales de TC con contraste que demuestran masa hipodensa que compromete los segmentos hepáticos V y VI derecha que corresponden a las secciones anterior derecha y posterior derecha; en este caso se asignó el grupo PRETEXT II.



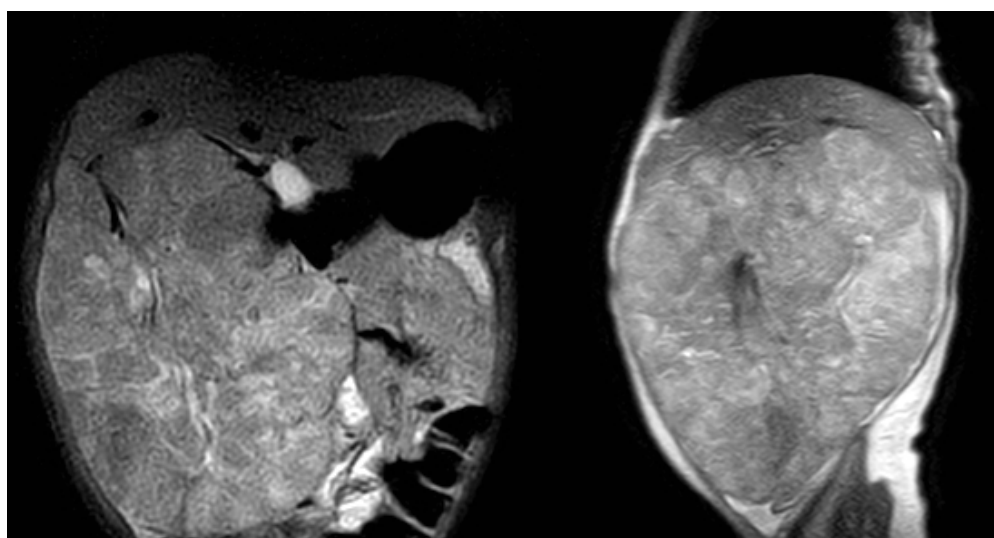
**Figuras 5. A y B.** Cortes axiales T1 y T2 con contraste demostrando tumor sólido nodular bien definido de 50x46mm, asinado a PRETEXT II, con comprosiso de las secciones anterior derecha y posterior derecha segmentos de Cuinaud V y VI.



**Figura 6. A y B.** Niño de 60 meses que consulta por dolor abdominal; se observa compromiso de los segmentos II Y III de Cuinaud que corresponden al segmento lateral del lóbulo izquierdo y del segmento I que corresponde al lóbulo caudado, de aspecto pediculado con compromiso de la vena cava inferior y de la porta hepatis; V y P positivos y M positivo por metástasis pulmonares.



**Figuras 7. A y B.** Paciente de 18 meses de sexo masculino con sensación de mas; se observa una lesión multinodul. Cortes axiales T1 y T1 Fatsat que comprometen los segmentos medial izquierdo, IV, IVB y secciones anterior y posterior derechos.

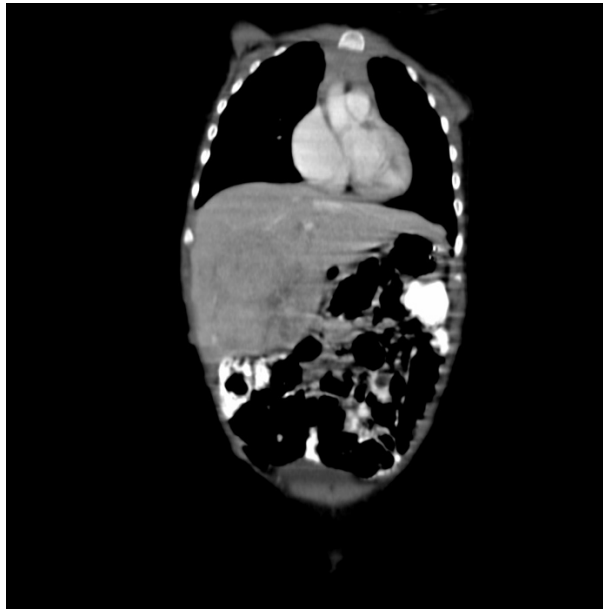


**Figura 7. C y D.** Cortes coronales y sagitales con masas heterogéneas e hiperintensas con relación al parénquima hepático y compresión de la portahepatis; se observa compromiso de la vena suprahepática derecha. Asignados factores de anotación por compromiso de la suprahepática derecha y P, por la vena porta; además compromiso del caudado C.

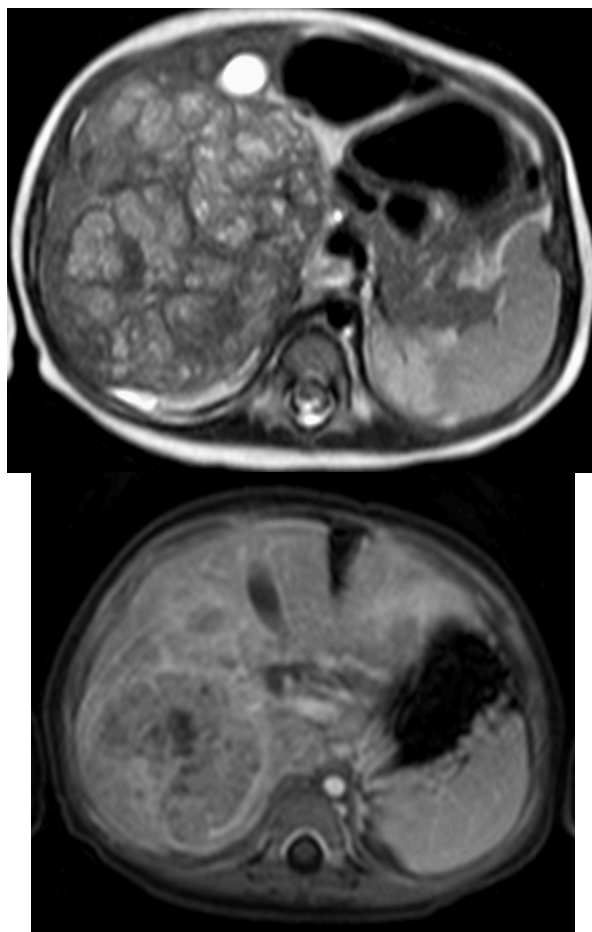


**Figura 8. A y B.** Corte axial y coronal TC que muestra una lesión hipodensa la cual compromete las secciones medial del lóbulo hepático izquierdo y lateral del izquierdo, V positivo por invasión de la vena cava inferior y M positivo por metástasis pulmonares a momento del diagnóstico PRETEXT III.

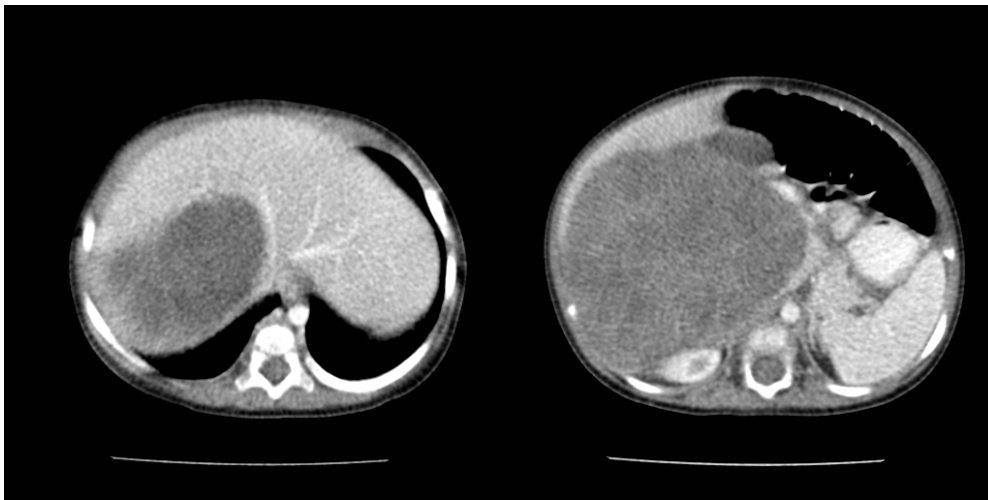




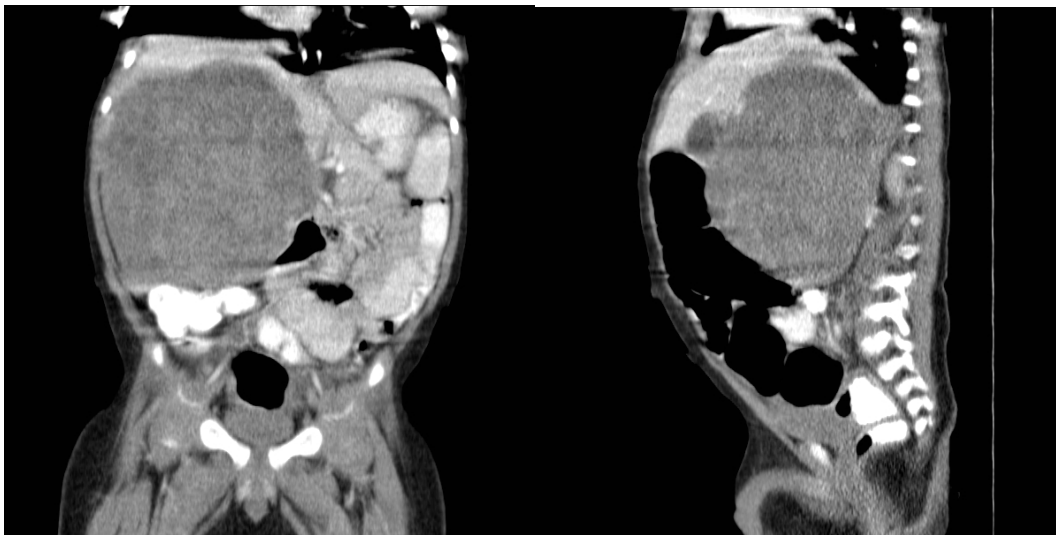
**Figura 9.** Paciente de 18 meses con reconstrucción coronal que demuestra compromiso de las secciones IVA y IVB y de la sección V; caso que fue clasificado como PRETEXT III con M positivo por nódulos pulmonares.



**Figuras 10. A y B.** Niña de 11 meses con sensación de masa abdominal; la lesiones evidente en los cortes axiales RM, secuencias T2 y T1 con contraste. Se observa lesión multinodular de gran tamaño que realza, de forma incipiente luego de la administración de contraste, un PRETEX III por compromiso de las secciones anterior y posterior, derecho y medial izquierdo.



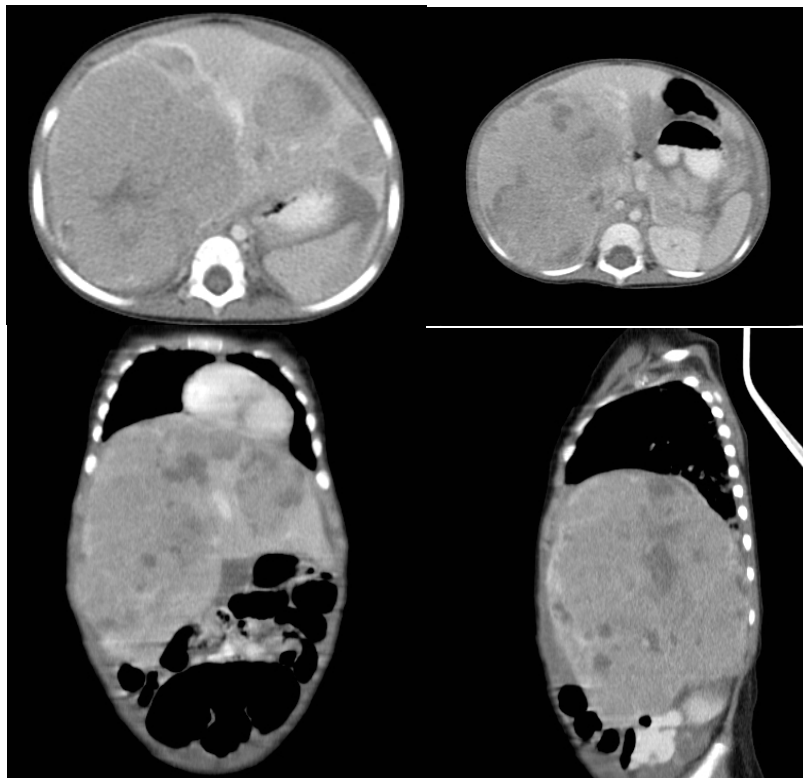
**Figuras 11. A y B.** Paciente de 11 meses de edad de sexo masculino que consulta por dolor abdominal; en las TC se muestra una masa predominantemente hipodensa de gran tamaño que compromete todas las secciones del lóbulo derecho (LD).



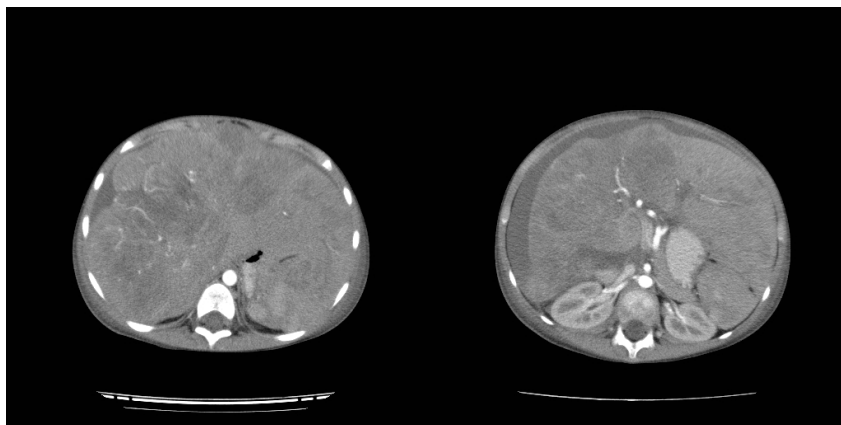
**Figuras 11. C y D.** Reconstrucciones coronales y sagitales que hacen evidente una gran masa que ocupa el lóbulo hepático derecho y desplazamiento de la porta derecha en sentido superior.



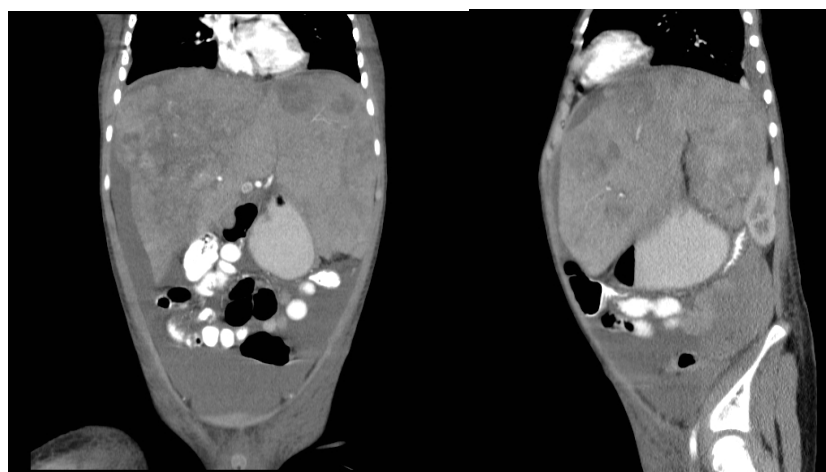
**Figuras 12. A, B y C.** Niño de 12 meses asintomático a quien, en examen físico por consulta por síntomas respiratorios, se palpa masa en abdomen superior encontrándose en TC cortes axial y reconstrucción coronal y sagital una masa de densidad heterogénea con unas áreas de menor densidad en su interior que compromete los segmentos IVA y IVB, la sección medial izquierda del hígado y los segmentos V y VIII, además de la sección anterior del lóbulo derecho. Clasificado como PRETEXT III con compromiso de la vena porta derecha y P positivo.



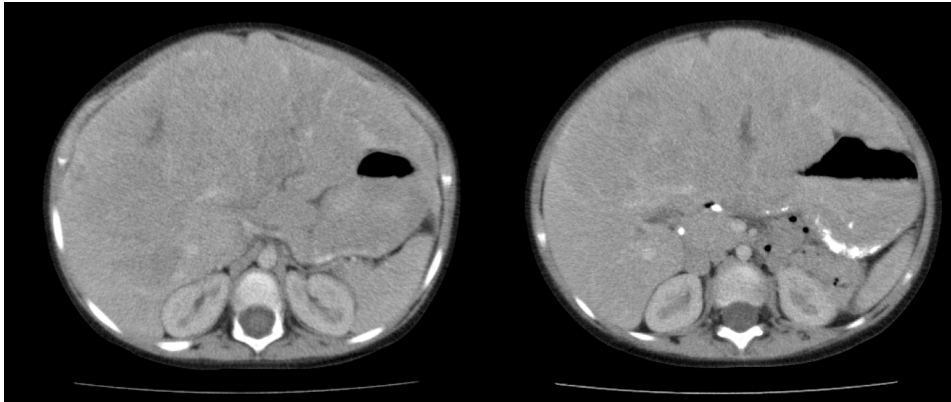
**Figuras 13. A y B.** Cortes axiales de TAC con contraste que muestran compromiso de los segmentos medial y lateral del lóbulo izquierdo y segmentos anterior y posterior del lóbulo derecho; **13C y 13D:** cortes coronal y sagital que demuestran las lesiones multinodulares. En ambos lóbulos hepáticos por lesión de aspecto multinodular con áreas hipodensas centrales sin calcificaciones; además, se observa compromiso de la vena cava intrahepática y de la porta derecha, por lo que se asignó PRETEXT 4. Además, se observa la presencia de ascitis.



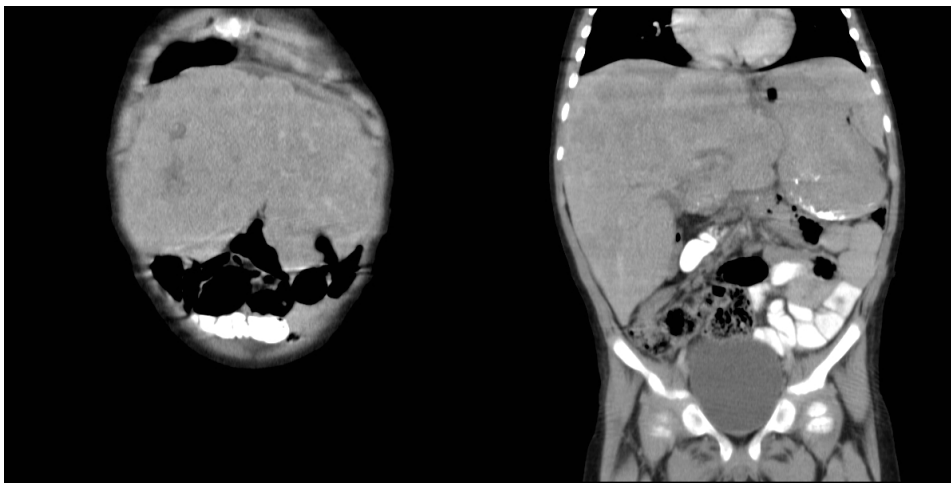
**Figuras 14. A y B.** Cortes axiales en un niño de seis años con compromiso multilobar por lesiones hipodensas en los segmentos lateral y medial del lóbulo izquierdo y anterior y posterior del izquierdo, con compromiso de la VCI y de la porta derecha. Presenta además ascitis. Asignado PRETEXT IV.



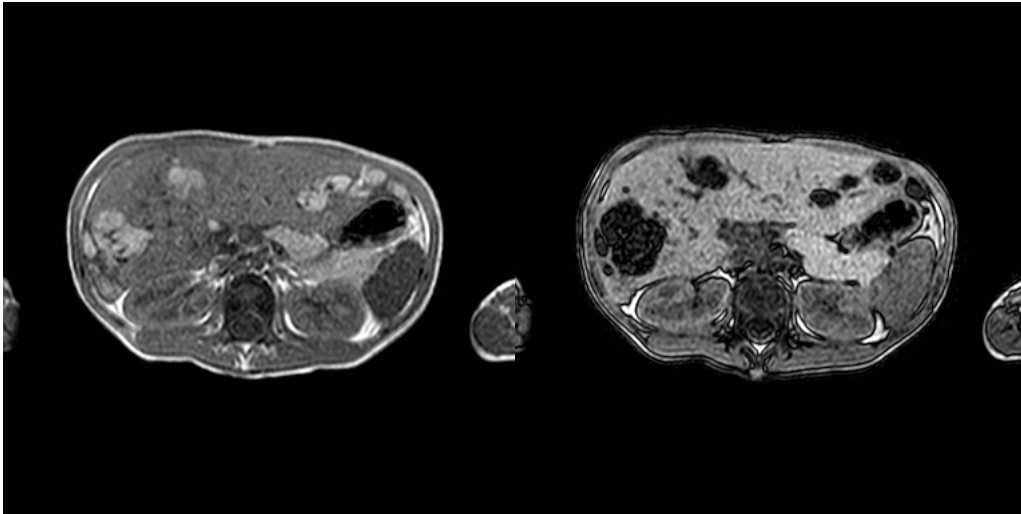
**Figuras 14. C y D.** Reconstrucciones sagital y coronal en las cuales se identifica hepatomegalia con compromiso multifocal del hígado. V, P y M positivos con metástasis a pulmón.



**Figuras 15. A y B.** TC con contraste que demuestra una lesión multinodular con compromiso de todas las secciones del hígado incluido el lóbulo caudado.

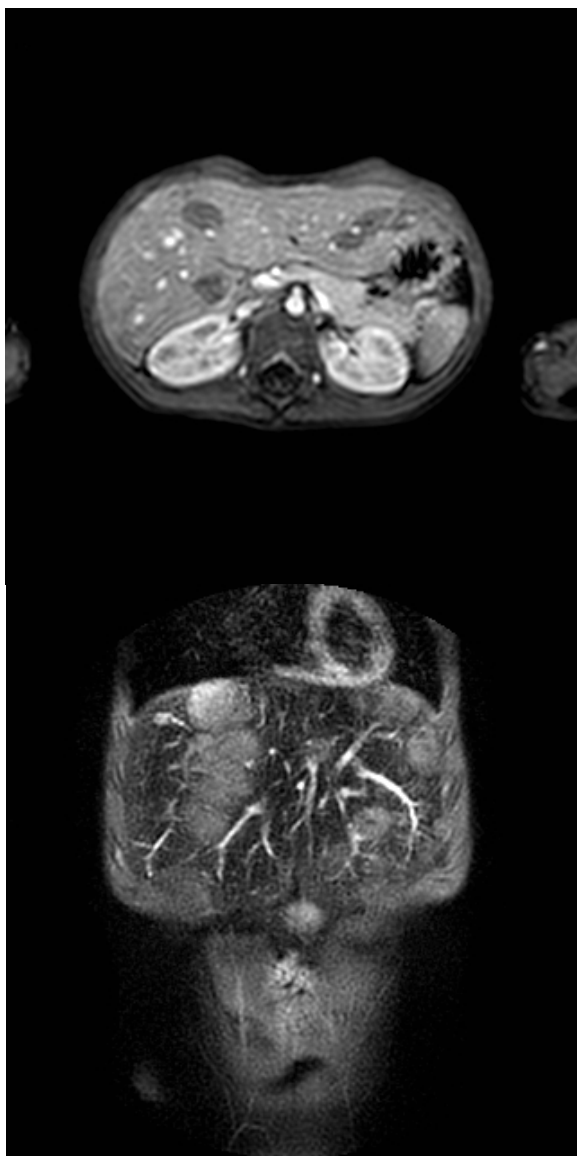


**Figuras 15. C y D.** Reconstrucciones multiplanares, sagital y coronal, que demuestran compromiso multinodular de todas las secciones del hí: V, P, C positivos.

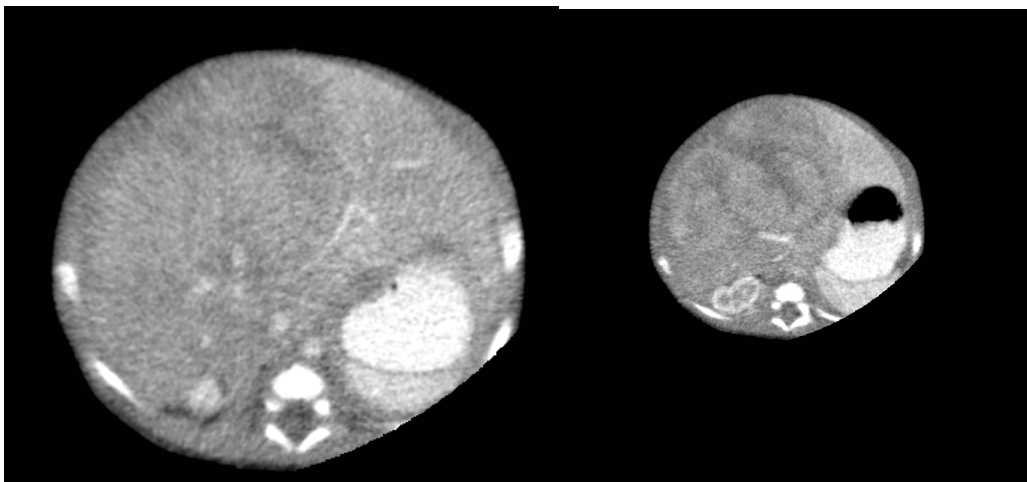


**Figuras 15 E y F.** El mismo paciente anterior en control post quimioterapia neoadyubane en el cual se observa en estas imágenes axiales en fase y fuera de fase disminución del tamaño de los nódulos que ocupan ambos lobulos hepáticos.





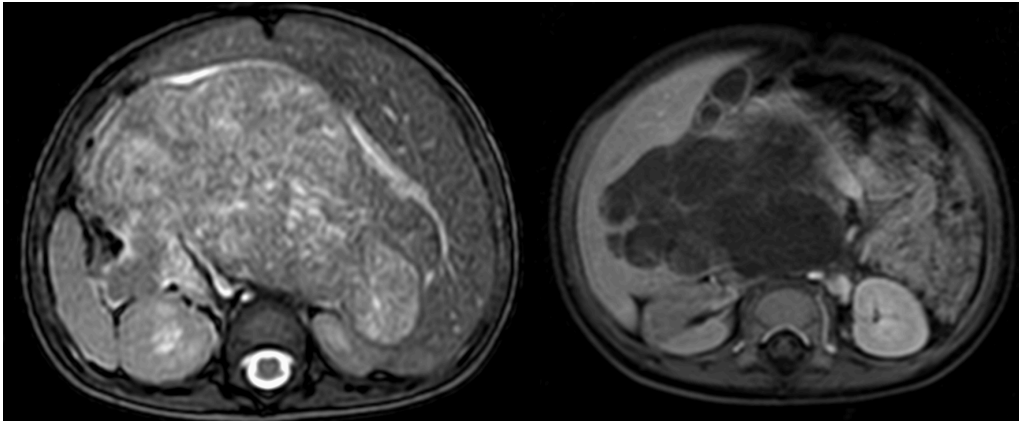
**Figura 15. G y H.** Corte axial T1 con contraste en el que se demuestran lesiones nodulares múltiples; corte coronal T2 fat sat, con nódulos hiperintesos en ambos lóbulos.



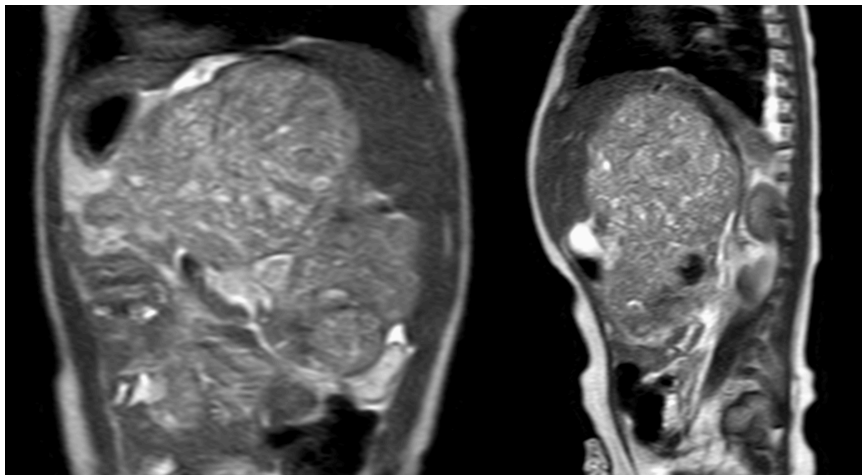
**Figuras 16. A y B.** Niña de 3 meses de edad con antecedente del síndrome Beckwick Widemann, antecedente de onfalocele corregido y presencia de masa intraabdominal; se evidencia extensa masa hipodensa que comprime la vena porta P en el hilio, la suprahepática derecha y media; V positivo que compromete las secciones, anterior y posterior derecha y medial izquierda además del lóbulo caudado.



**Figura 16 C.** Reconstrucción coronal donde se observa hepatomegalia con gran masa que ocupa la mayor parte del hígado incluida la sección 1 del hígado o lóbulo caudado; se observa compresión y desplazamiento de la porta hepatis y compromiso de la rama derecha y de la suprahepática derecha.



**Figura 17. A y B.** Cortes axiales T2 y T1 con contraste que muestran una lesión multinodular que comprime y desplaza la vena porta (P)+ y la suprahepática derecha, comprometiendo las secciones anterior y posterior derechas y el lóbulo caudado C.



**Figuras 17. C y D.** Reconstrucciones coronal y sagital ponderadas en T2 que demuestran el compromiso multinodular.